



А.В. Вальдман
Э.А. Бабаян
Э.Э. Звартау

ПСИХО-
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
И МЕДИКО-
ПРАВОВЫЕ
АСПЕКТЫ
ТОКСИКОМАНИЙ

«Медицина»
1988

А.В. Вальдман
Э.А. Бабаян
Э.Э. Звартау

ПСИХО-
ФАРМАКО-
И МЕДИ-
ПРАВОВЫЕ
АСПЕКТЫ
ТОКСИКО-



А. В. Вальдман
Э. А. Бабаян
Э. Э. Звартау

ПСИХО-
ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ
И МЕДИКО-
ПРАВОВЫЕ
АСПЕКТЫ
ТОКСИКОМАНИЙ



Москва «Медицина»
1988

ББК 56.14

В 16

УДК 615.214.015.6+613.83+340.636.2

Рецензент *И. П. Анохина*, проф., чл.-кор. АМН СССР

Вальдман А. В., Бабаян Э. А., Звартау Э. Э.

В 16 Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий. — М.: Медицина, 1988, 288 с.: ил. ISBN 5-225-00103-3

В монографии рассмотрены основные понятия и термины, применяемые в наркологии, сформулированы задачи доклинического исследования токсикоманического потенциала фармакологических средств. Дан анализ механизмов привыкания к опиатам и зависимости от них. Сформулирована физиологическая концепция патогенеза токсикоманий и предложены методические рекомендации по доклиническому исследованию токсикоманического потенциала.

Книга предназначена для фармакологов, физиологов, психологов, наркологов, психиатров, неврологов.

В $\frac{4108000000-112}{039(01)-88}$ 23-88

ББК 56.14

ISBN 5-225-00103-3

© Издательство «Медицина»,
Москва, 1988

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава 1. Основные понятия и термины	8
Наркотическое средство, наркомания, токсикомания: медицинские, социальные и юридические критерии	8
Синдром зависимости. Привыкание и пристрастие.	12
Психотропные вещества, психоактивные вещества, social drugs	17
Задача доклинического исследования токсикоманического потенциала фармакологических средств	23
Глава 2. Подкрепляющие эффекты нейротропных средств	26
Первично-подкрепляющие эффекты опиатов и опиоидов	28
Внутривенное самовведение психостимуляторов	36
Самовведение депрессантов ЦНС	49
Реакция внутривенного самовведения как скрининговая и аналитическая модель в фармакологии	53
Вторично-подкрепляющие эффекты веществ, вызывающих пристрастие	68
Условная реакция предпочтения в оценке наркологической безопасности болеутоляющих средств	75
Первично- и вторично-подкрепляющие эффекты опиоидов при внутримозговом введении	90
Глава 3. Вещества, вызывающие пристрастие и эмоционально-позитивные реакции	96
Влияние опиатов и опиоидов на систему положительного подкрепления	96
Влияние морфина и диацетилморфина на реакцию самостимуляции при однократном введении	99
Реакция самостимуляции при хроническом введении и синдроме зависимости от морфина	102
Реакция самостимуляции как маркер мотивационно-эмоциональных эффектов, определяющих пристрастие к опиатам	111
Налоксон и «гедонический» эффект опиатов	116
Моноамины и опиатная активация системы «награды»	120
Действие психостимуляторов на модели электрического самораздражения мозга	130
Психодепрессанты и система «награды»	141
	285

Реакция электрической самостимуляции мозга в процессе формирования зависимости от этанола, диазепама и этаминал-натрия	141
Фармакологическая модуляция эмоционально-позитивного эффекта психодепрессантов	165
Глава 4. Система отрицательного подкрепления и вещества с токсикоманическим потенциалом	176
Влияние аддиктивных средств на защитные реакции, вызванные электрической стимуляцией мозга	177
Аверсивные реакции при действии веществ, вызывающих пристрастие	182
Система «наказания» как детерминанта синдрома психической зависимости	196
Глава 5. Некоторые вопросы опиатной толерантности и зависимости	203
Исследование механизмов привыкания к морфину	204
Экспериментальный опиатный абстинентный синдром	218
Глава 6. Физиологическая концепция патогенеза токсикоманий	227
«Эйфоризирующее» действие наркотиков в эксперименте на животных	228
Психофизиологические аспекты действия веществ с аддиктивным потенциалом на систему «награды»	234
Абстинентные изменения эмоционально-позитивных реакций	237
Антиаверсивный, стресспротективный и стрессмобилизующий эффекты наркотиков	243
Приложение	250
Список литературы	268

Моно

Артур

Эдуард

Эдвин

Психоф

и меди

токсикол

Зав. редак

Редактор

Художник

Художест

Техническ

Корректор

ИБ № 4239

Сдано в на

Т-03856. Фор

Гарнитура о

Усл. кр.-отт.

Заказ № 1032

Ордена Труд

«Медицина».

Московская т

Государствен

полиграфии

Нагатинская,

ПРЕДИСЛОВИЕ

Монография посвящена исключительно сложному и важному вопросу создания методов прогнозирования синдрома зависимости при применении психоактивных веществ в стадии экспериментальных испытаний на животных, что создает опасность уже в фазе клинических испытаний и может предотвратить нежелательные осложнения. Кроме того, авторы раскрывают те методы, которые дают возможность оценить на указанном этапе фармакологические особенности изучаемого препарата как «кандидата» на новое психофармакологическое лекарственное средство. Авторы выделили психофармакологические показатели, которые представляют определенную ценность в качестве признаков, прогнозирующих возможность токсикоманического потенциала у соответствующего средства.

В монографии обобщены результаты более чем десятилетних исследований авторов, посвященных механизмам развития патологического пристрастия к действию психотропных и психоактивных соединений. Основное внимание уделяется психофармакологическим аспектам проблемы с использованием методов нейрохимического и поведенческого анализов. В качестве основной мишени действия веществ, вызывающих пристрастие в соответствии с исходной гипотезой были избраны мозговые системы положительного и отрицательного подкрепления. Поэтому экспериментальные материалы, представленные в книге, последовательно затрагивают вопросы взаимодействия эталонных веществ, вызывающих токсикоманию, с системами регуляции эмоционально-позитивных и эмоционально-негативных реакций.

Монография является фундаментальным трудом большой теоретической и практической значимости. Вопрос прогнозирования возможности на основании данных экспериментальных испытаний на животных возникновения синдрома зависимости имеет большое профилактическое значение, так как своевременно может ориентировать специалистов относительно мер предосторожности, в том числе контроля, которые необходимо принять к конкретному психофармакологическому препарату.

Особое место в монографии занимает глава о терминологии. В ней дается с комплексных позиций, в первую очередь с медико-правовых, особенность терминологии, применяемой в наркологии и фармакологии. Фактически впервые в научной литературе приведены некоторые

принципиально новые толкования и новые термины в области указанных дисциплин. Это, кроме научного интереса, имеет практическое значение для унификации подходов не только к применению терминов, но и их пониманию.

Комиссия Организации Объединенных Наций по наркотическим средствам проводит постоянную работу по объединению усилий Правительств и международных правительственных и неправительственных организаций по профилактике наркомании и предупреждению незаконного оборота наркотических и психотропных средств. В указанной работе большой вклад вносит Всемирная организация здравоохранения, которая в соответствии со своими обязательствами в рамках действующих международных конвенций представляет в Комиссию ООН в установленном порядке предложения о подведении под контроль лекарственных средств, в отношении которых установлена возможность вызывать синдром зависимости и соответственно стать причиной злоупотребления. С указанных позиций монография найдет свое практическое применение также на международном уровне при проведении дальнейших мероприятий по совершенствованию системы контроля наркотических и психотропных средств, в том числе мероприятий, направленных на своевременное выявление потенциально опасных психоактивных веществ на возможно ранних этапах изучения и испытания.

Учитывая тот факт, что в настоящее время в стране проводятся специальные дополнительные меры по профилактике наркомании, монография и с этих позиций является исключительно актуальной и важной.

Академик АМН СССР Г. В. Морозов

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДАМ	—	диацетилморфин
КХА	—	катехоламин
ПСВ	—	периакведуктальное серое вещество
РВ	—	реакция выключения электрической стимуляции мозга
РВС	—	реакция внутривенного самовведения
РН	—	реакция «наказания»
РСС	—	реакция самостимуляции
СВ	—	самовведение
СС	—	самостимуляция
УРП	—	условная реакция предпочтения
ЧСР	—	число самораздражений
ЭС	—	электрическая стимуляция

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отечественных исследований отражается, в частности, в работах [Бабаян Э. А., Г. А. И. и др., 1982; 1984; Буров Ю. В., Ведерников и др., 1984] внимание к проблемам наркологии. В этом плане особенно острой является необходимость разработки и внедрения в практику наркологии и психиатрии. В этом плане особенно острой является необходимость разработки и внедрения в практику наркологии и психиатрии. В этом плане особенно острой является необходимость разработки и внедрения в практику наркологии и психиатрии.

Важным этапом в развитии наркологии является разработка концепции наркологии. В этом плане особенно острой является необходимость разработки и внедрения в практику наркологии и психиатрии. В этом плане особенно острой является необходимость разработки и внедрения в практику наркологии и психиатрии.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отмечается заметное расширение отечественных исследований в области наркологии, что отражается, в частности, в появлении обобщающих публикаций [Бабаян Э. А., Гонопольский М. Х., 1981; Майский А. И. и др., 1982; Морозов Г. В., Боголепов Н. Н., 1984; Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985]. Повышение внимания к проблемам наркологии обусловлено в первую очередь необходимостью решения тех задач, которые поставлены партией и правительством в деле борьбы с алкоголизмом. В этом плане развитие научных исследований в области клинической и, особенно, экспериментальной наркологии должно послужить необходимой теоретической базой для разработки современной концепции патогенеза алкоголизма, наркоманий и токсикоманий и создания на этой базе методов их эффективной профилактики и терапии.

Важным этапом в понимании механизма наркоманий явилось развитие концепции опиоидных рецепторов и эндогенных опиоидных систем. Представление о лигандном дефиците или дисбалансе как основе формирования патологического пристрастия к алкоголю и наркотикам явилось крупным достижением в понимании биологических основ этого патологического состояния. Наркологические исследования, которые ведутся в данном аспекте, прямо сопряжены с перспективными направлениями современной молекулярной биологии, нейрохимии и фармакологии.

В нашей стране создана эффективная система борьбы с наркоманиями. Советский Союз — участник основных международных конвенций о наркотических и психотропных средствах. Производство наркотических средств для медицинских и исследовательских целей является прерогативой государственных органов. Соответствующие правовые акты направлены на пресечение посева, выращивания сырья для получения наркотических средств, их хранения и сбыта. Строго регламентировано использова-

ние наркотических средств в медицинских учреждениях. В связи с этим расширение и углубление исследований в области экспериментальной наркологии представляется одной из предпосылок для совершенствования системы государственного контроля. Главной целью исследований этого направления следует считать создание методов предсказания токсикоманического потенциала физиологически активных соединений на основании данных экспериментов на лабораторных животных. Прогресс в области фармакологии, особенно фармакологии психотропных средств, создание новых, все более уточненных методов химической регуляции психических процессов делает проблему обеспечения наркологической безопасности этих средств чрезвычайно актуальной в медицинском и социальном плане.

Исследования в области наркологии неизбежно затрагивают медико-правовые аспекты, в данном случае специально касающиеся роли и места доклинических исследований в государственной системе контроля наркотических средств. Принципиально важен вопрос о том, что же моделируется в эксперименте на животных, можно ли говорить о воспроизведении токсикоманий в фармакологической лаборатории.

Поведение больного, страдающего психической зависимостью от фармакологического вещества, может быть уподоблено в известной степени сложной цепной условно-рефлекторной реакции, в которой психотропный эффект соединения выступает как безусловный раздражитель, подкрепляющий поведение, направленное на поиск и потребление этого вещества. Следовательно, основными качествами, которыми «должен» обладать наркогенный препарат, являются способности вызывать эмоционально-положительное или устранять эмоционально-негативное состояние. Только на базе этих свойств может формироваться новая, патологическая в силу своей биологической нецелесообразности и эффекту социальной дезадаптации функциональная система поведения. Только психофармакологическое воздействие на базальные оценочные функции мозга может стать основой формирования матриц долгосрочной эмоционально-модальной памяти, «устойчивого патологического состояния» (Н. П. Бехтерева).

Список веществ, вызывающих пристрастие, включает соединения самой разной химической структуры и представителей различных фармакологических классов: общие анестетики, снотворные и седативные средства, транкви-

лизаторы, психостимуляторы, анальгетики, психодислептики. Очевидно, что общая наркогенная потенция, свойственная столь разнообразному набору соединений, должна базироваться на определенном фармакологическом «общем знаменателе», суть которого состоит в наличии общей мишени действия наркотиков. В качестве такой мишени мы рассматриваем системы подкрепления мозга, контролирующие такие фундаментальные характеристики поведения, как пропульсивный или ретропульсивный тип воздействия организма с факторами среды.

Открытие мозговых систем «награды» и «наказания» [Delgado J. M. R., 1954; Olds J., Milner P., 1954] позволило вплотную подойти к изучению психофизиологических механизмов подкрепления. Эти открытия имеют два важных выхода. Во-первых, они позволили сформулировать представления о нейрофизиологической организации систем положительного и отрицательного подкрепления мозга. Во-вторых, они дают возможность с помощью объективных, количественных показателей измерять качество и интенсивность внутренних состояний животных. Развитие представлений о функциональных системах подкрепления [Симонов П. В., 1972; Вальдман А. В. и др., 1976; Макаренко Ю. А., 1980] создало основу для объективного изучения механизма пристрастия к психотропным средствам и психической зависимости от них. Экспериментально обоснованию физиологической концепции патогенеза токсикоманий и посвящен фактический материал, представленный в этой книге.

Глава 1

ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ТЕРМИНЫ

Термины, как правило, определяются не только специальными профессиональными, но и юридическими критериями. Многие медицинские термины связаны с законодательными актами, поэтому не могут произвольно использоваться исходя только из их медицинских критериев. Это положение приобретает особое значение, если термины относятся к лекарственным средствам и чрезвычайно важное значение, если это относится к наркотическим средствам и в целом к наркологии, так как в этом случае термины связаны не только с национальным, но и с международным правом.

Правильное понимание проблем наркологии требует рассмотрения той терминологии, которая использовалась до настоящего времени специалистами, работающими в психиатрии и наркологии. Изучение показало, что часто специалисты используют термины, не отражающие полностью юридические, социальные и медицинские аспекты проблемы. Чаще всего используются термины с позиций только медицины, клиники, что для наркологии не приемлемо.

Необходимо учесть, что термины, используемые в наркологии, в первую очередь такие, как «наркотические средства», «наркомания», уже являются достоянием не столько медиков, сколько юристов, социологов и др. Эти термины используются с позиций юридической, социальной как в международных договорах, конвенциях, так и в национальных законодательствах.

Наркотическое средство, наркомания, токсикомания: медицинские, социальные и юридические критерии

Термин «наркотическое средство» содержит в себе три критерия: медицинский, социальный, юридический. Они взаимно зависимы и в правовом аспекте обязывают при-

знавать средство наркотическим только при единстве трех критериев: 1) медицинского, если это средство, вещество, лекарственное средство оказывает специфическое (стимулирующее, седативное, галлюциногенное и др.) действие на ЦНС, что является причиной его немедицинского потребления; 2) социального, если это немедицинское потребление принимает большие масштабы и приобретает социальную значимость; 3) юридического, если исходя из двух упомянутых выше предпосылок с учетом экономических, психологических и других положений соответствующее юридическое уполномоченное лицо (в Советском Союзе министр здравоохранения СССР) это средство признало наркотическим средством и включило в список наркотических средств.

Так как ряд терминов используется в уголовном законодательстве, то применение данных терминов для обозначения определенного явления может повлечь за собой применение соответствующей статьи национального уголовного кодекса.

Вопросы терминологии имеют также исключительно важное значение и с позиции международных конвенций. Применяя термин «наркотические средства», следует рассмотреть вопрос о необходимости нотификации, и в установленном порядке о включении этого вещества в соответствующие списки Единой Конвенции, учесть законодательные акты, предусматривающие лимитирование производства тех веществ, которые именуются наркотическими, согласование объема производства с международными контрольными органами, а также регулярную информацию ООН по вопросам производства, потребления, экспорта и импорта этих веществ. Как известно, вещества, признанные наркотическими, подлежат экспорту и импорту только в рамках Единой Конвенции 1961 г., с применением системы взаимной информации сторон и контрольного органа ООН.

Таким образом, применение казалось бы совершенно понятного термина «наркотические средства» к любому веществу, исходя только из фармакологических позиций, недопустимо, так как необходимо в это понятие вкладывать как медицинское значение названия этого вещества, так и юридическое и социальное понимание.

Исходя из международного и национального права, в частности советского права, наркотическим средством можно называть только то вещество или лекарственное средство, которые соответствующим правовым актом при-

знаны наркотическим средством. Вещество признано наркотическим только в том случае, если оно оказывает соответствующее действие на ЦНС, являющееся причиной повторного его потребления не с медицинской целью, и если такое немедицинское потребление принимает масштабы, приобретающие социальное значение. Однако правовой акт юридического признания не всегда немедленно следует за установлением того специфического явления, которое вызывается злоупотреблением соответствующим веществом. Кроме того, новые вещества или лекарственные средства длительное время могут не проявлять себя как вещества, вызывающие злоупотребление ими в социальных масштабах.

Термин «наркомания» определяется не столько с клинических позиций, сколько с медико-юридических и социальных и применяется только с учетом тех болезненных, патологических состояний, которые вызываются злоупотреблением соответствующими веществами или лекарственными средствами, признанными уполномоченным лицом наркотическими средствами. Такое применение этого термина вызвало необходимость введения в терминологию клинического определения злоупотребления соответствующими веществами или лекарственными средствами, не признанными законом наркотическими, дополнительного понятия — «токсикомания». Этот термин введен для определения нозологической единицы, связанной с применением веществ или лекарственных средств, не признанных еще наркотическими.

Становится ясным, что понятие «наркотические средства», а также термины «наркомания» и «токсикомания» могут применяться в зависимости от признания соответствующего вещества наркотическим и, напротив, после исключения из числа наркотических.

Таким образом, после юридического акта признания вещества наркотическим группа больных с диагнозом «токсикомания» трансформируется в группу больных с диагнозом «наркомания». Необходимо отметить, что в отличие от других заболеваний наркомании и токсикомании как социальные явления предусматривают трансформацию диагноза больного, хотя клиническая картина остается без изменений.

В соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР на всей территории Советского Союза применяется унифицированный термин «наркомания» для обозначения болезненного состояния, вызванного потреблени-

ем наркотических средств. Таким образом, к наркомании относятся только те случаи немедицинского потребления вещества или лекарственных средств, если они в установленном порядке отнесены к наркотическим средствам. Если вещество не отнесено к наркотическим, применяется термин «токсикомания».

Такое деление обусловлено в первую очередь правовыми, а не медицинскими позициями. С клинических позиций как наркомании, так и токсикомании весьма многогранны. Единой платформой для определения наркомании является лишь тот факт, что болезненное состояние возникло в связи с потреблением наркотических веществ или лекарственных средств, а токсикомания развилась в связи с потреблением лекарственного средства или иного вещества, не отнесенного к наркотическим. В остальном же клиническая картина той или иной формы наркомании зависит от особенностей наркотического вещества, являющегося предметом злоупотребления. Так, хорошо известно, насколько своеобразно протекает морфинная наркомания в отличие от кокаиновой наркомании. Исходя из этих позиций не случайно для характеристики болезненных состояний, связанных с злоупотреблением наркотическими средствами, используется термин во множественном числе («наркомании») и в каждом случае, каждой форме наркомании используется прилагательное, характеризующее тот или иной вид наркомании: морфинная наркомания (морфинизм), кокаиновая, гашишная и др. Используемый в ряде стран и отдельными специалистами термин «лекарственная зависимость» для этих заболеваний неприемлем, он может использоваться только для обозначения определенного синдрома, сопутствующего наркомании.

Принятие термина «токсикомания» выдвинуло задачу предложить аналогичный термин для группы веществ и средств, которые являются причиной злоупотребления, приводящего к болезненным состояниям. Из изложенного ясно, что токсикоманическими веществами и средствами обозначаются вещества и средства, не отнесенные к наркотическим или психотропным в соответствии с конвенцией 1961 и 1971 гг., но являющиеся предметом злоупотребления, вызывающими болезненные состояния, изменяющими психику и поведение. Любое токсикоманическое вещество (средство) в установленном порядке может быть признано наркотическим.

Синдром зависимости. Привыкание и пристрастие

Термин «лекарственная зависимость» (от англ. drug dependence) был предложен в 50-х гг. N. B. Eddy и соавт. вместо термина «наркомания». Мотивируя свое предложение, авторы указывали, что в связи с появлением новых видов наркоманий, вызываемых «неклассическими» наркотиками, возникла необходимость в термине, которым можно было бы обозначить все формы злоупотребления лекарственными веществами. По мнению авторов, термин «лекарственная зависимость» наиболее приемлем, так как состояние «зависимости» организма от используемого вещества является особенностью, общей для различных форм злоупотребления лекарственными веществами.

Комитет экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим зависимость (до 1964 г. — Комитет экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим наркоманию), в своем 13-м докладе (1964) рекомендовал использовать термин «лекарственная зависимость» вместо терминов «наркомания» и «пристрастие к лекарственным средствам». Эта рекомендация была одобрена Научной группой ВОЗ по оценке препаратов, вызывающих лекарственную зависимость (1965), а также Национальной академией наук и Национальным советом научных исследований США.

Согласно дефиниции, данной в 16-м докладе (1969) Комитета экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим зависимость, под лекарственной зависимостью подразумевается «психическое, а иногда также физическое состояние..., характеризующееся определенными поведенческими реакциями, которые всегда включают настоящую потребность в постоянном или периодическом возобновляемом приеме определенного средства для того, чтобы избежать неприятных симптомов, обусловленных прекращением приема этого средства».

По предложению N. B. Eddy и соавт. (1965), следует различать психический и физический типы лекарственной зависимости. Под психической зависимостью эти авторы предлагают понимать «состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения лекарственного средства для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта», а под физической зависимостью подразумевается «адаптивное состояние, которое прояв-

ляется интенсивными физическими расстройствами, когда прекращается введение соответствующего лекарственного средства... Эти расстройства, т. е. синдром абстиненции, представляют собой комплекс специфических симптомов и признаков психического и физического характера, которые характерны для действия каждого вида наркотика».

Приведенные дефиниции психического и физического типов лекарственной зависимости получили одобрение и были приняты Комитетом экспертов ВОЗ по лекарственным средствам, вызывающим зависимость, в его 19-м докладе (1974). В связи с этим с конца 60-х — начала 70-х гг. термин «лекарственная зависимость», а также термины, обозначающие ее различные типы, т. е. психическую и физическую зависимость, стали использоваться в соответствующих документах ВОЗ и научной литературе.

Говоря о синдроме зависимости, считаем необходимым здесь сразу указать, что мы выделяем врожденную и приобретенную зависимость [Бабаян Э. А., 1975]. Бесспорно, что человек с момента рождения зависим (имеется синдром зависимости) от воздуха, от воды, от молока матери и др. Известно, что если человека лишить, например, воды, то у него постепенно возникнут и симптомы возбуждения, и галлюцинации, человек начинает видеть водные источники, родники, слышать шум воды и, наконец, может погибнуть. Таким образом, картина синдрома зависимости представляется в полном объеме и включает в себя как физическую, так и психическую зависимость. Постепенно увеличивается число пищевых продуктов, от которых зависим человек. Однако зависимость от пищевых продуктов развивается по механизмам, присущим для синдрома зависимости врожденного характера.

Приобретенная зависимость возникает при применении соответствующих лекарственных средств, веществ или в связи с тем, что эти вещества или лекарственные средства облегчают болезненное состояние или вызывают эйфорию, возбуждение, опьянение, что наблюдается при применении наркотических и психотропных средств или алкогольных напитков.

Такое деление врожденной и приобретенной зависимости еще раз показывает неправомерность использования термина «лекарственная зависимость» как заменителя термина «наркомания».

Практика использования термина «лекарственная зависимость» показала, что по ряду приведенных выше при-

чин им нецелесообразно заменять термин «наркомания». Так, во многих случаях к понятию «наркомания» необоснованно приравнивается понятие «физическая зависимость». Между тем известно, что само по себе наличие физической зависимости от некоторых веществ не обязательно сопровождается развитием наркомании. Например, циклозоцин и палорфин обладают способностью вызывать признаки данного типа зависимости, но несмотря на это не становятся объектом злоупотребления и, следовательно, не ведут к наркомании. Вместе с тем наркомания может возникать вследствие злоупотребления веществами, которые приводят к развитию только психического типа зависимости (например, кокаин), либо незначительно выраженной физической зависимости на фоне сильной психической зависимости (например, фенамин и некоторые другие стимуляторы ЦНС). В ряде случаев злоупотребление веществами, несомненно, вызывающими тот или иной тип зависимости (например, кофеин, никотин и др.), не является причиной включения этих видов злоупотребления в группы наркоманий. В связи с этим психическую и физическую зависимость можно рассматривать лишь как определенный вид синдрома, в разной степени характерного для различных состояний, в том числе для клинической картины нарко- и токсикоманий.

Таким образом, понятие «лекарственная зависимость» нельзя признать тождественным понятию «наркомания». Кроме того, термин «лекарственная зависимость» не является адекватной заменой термина «наркомания» с юридической точки зрения, так как он не отражает степени социальной опасности, мер контроля и правовых аспектов, касающихся злоупотребления наркотиками. В связи с этим Комиссия ООН по наркотическим средствам, рассмотрев данный вопрос на ряде сессий (19, 20, 21, 22 и 23-й), не согласилась с предложением ВОЗ о замене термина «наркомания» термином «лекарственная зависимость». На 20-й сессии Комиссия ООН отметила, что термин «наркомания» принят во всех странах мира уже в течение долгого времени и что он включен в национальное законодательство отдельных стран и в международные договоры, включая Конвенцию 1961 г. о наркотических средствах. В связи с этим Комиссия не могла одобрить внесение изменения в существующую терминологию текстов договоров, поскольку можно ожидать, что принятие новой терминологии создаст трудности административного характера, а также повлечет за собой усложне-

ния с юридических позиций. Кроме того, Комиссия отметила, что «поскольку решение о подведении какого-либо вещества под международный контроль основывается на его более или менее вредных эффектах, в каких выражениях эти последние определяются, является мало существенным» (документ E/СН 7/448, с. 31, пункт 115).

Рассматривая данный вопрос на 23-й сессии (1969), Комиссия ООН по наркотическим средствам подтвердила свое несогласие на замену термина «наркомания» (документ E/СН 7/523, пункт 211) и в своем докладе просила секретариат «использовать во всех документах для Комиссии термин „наркомания“ для всех случаев зависимости от наркотических средств и избегать слов „зависимость“ или „зависимый“ в связи с употреблением наркотических средств» (документ E/СН 7/523, пункт 212).

В соответствии с этим в СССР термин «лекарственная зависимость» не принят вместо термина «наркомания» и в наркологии и психиатрии используется только для обозначения зависимости (психической или физической) как одного из синдромов, выявляемых при наркоманиях и токсикоманиях. При этом под синдромом психической зависимости подразумевается состояние организма, характеризующееся патологической потребностью в приеме какого-либо лекарственного средства или вещества для избежания нарушений психики или дискомфорта, возникающих при прекращении приема вещества, вызывавшего зависимость, но без соматических явлений абстиненции. Синдромом физической зависимости называют состояние, характеризующееся развитием абстиненции при прекращении приема вызвавшего зависимость лекарственного средства (или вещества) или после введения его антагонистов.

Указанные типы синдрома зависимости развиваются в связи с приемом веществ, оказывающих влияние на психические функции ЦНС, причем различные вещества такого типа действия обладают неодинаковой способностью вызывать психическую или физическую зависимость, либо развиваются оба вида зависимости одновременно. Исходя из этого при применении термина «синдром зависимости» в каждом конкретном случае целесообразно уточнять, по отношению к какому веществу данный термин используется (например, синдром зависимости от кокаина, морфина и др.).

Синдром психической или физической зависимости может развиваться не только при злоупотреблении лекарст-

венными средствами, но и веществами или продуктами (химическими, растительными и др.), которые не отнесены к лекарственным средствам (например, никотин, индийская конопля и др.). В связи с этим термин «синдром зависимости» рационально употреблять без определения «лекарственная», чтобы не ограничивать использование данного термина только применительно к лекарственным средствам.

Следует также иметь в виду, что в широком смысле явления «зависимости» от лекарственных средств имеют место при лечении многих заболеваний (особенно отличающихся хроническим и прогрессирующим течением), а также практически во всех случаях заместительной терапии. Наиболее характерной чертой такого рода зависимости от лекарственных средств является обострение или ухудшение течения какого-либо заболевания при отмене их, например обострение коллагенозов при отмене кортикостероидных и противовоспалительных препаратов, учащение приступов эпилепсии и развитие эпилептического статуса при отмене противоэпилептических средств и др. В таких случаях зависимость больного от лекарственных средств определяется прежде всего их высокой эффективностью при различных формах патологии и не является следствием немедицинского использования лекарственных средств в целях воздействия на психику человека.

В нашей стране принято называть состояния, сопровождающие повторный прием веществ с токсикоманическим потенциалом, терминами «привыкание» и «пристрастие». Согласно терминологическому словарю, рекомендованному Министерством здравоохранения СССР, под привыканием понимают «пониженную реакцию организма на повторное введение вещества», а пристрастие определяется как «непреодолимое стремление к приему фармакологического, химического или иного вещества или лекарственного средства».

В свете изложенного выше целесообразно дать одновременно определение терминов, производных от слова «наркомания». Весьма часто в последние годы на Западе встречаются случаи полинаркомании. Изучение показало, что этот термин не всегда используют для обозначения одного и того же состояния.

По нашему мнению полинаркоманиями являются только те случаи наркомании, если больной одномоментно принимает сочетание двух или более наркотических

средств или принимает разные наркотические средства в определенных сочетаниях, с определенным чередованием. Если больной длительное время применял какой-то определенный наркотик и после этого в связи с рядом причин, например, наркотик стал недоступным или не вызывает того эффекта, который был ранее, перешел к приему другого наркотического средства, то этот случай уже не может быть отнесен к полинаркомании. Его следует относить к случаю трансформации одного вида наркомании в другой и при постановке диагноза необходимо учитывать тот вид наркомании, который соответствует наркотику, принимаемому в данный период. В тех же случаях, если наркоман, кроме наркотического средства, принимает другое лекарственное средство или вещество, не отнесенное к наркотическим, эти случаи определяются как осложненные наркомании. В том числе осложненной наркоманией является случай, если наркоман сочетает прием наркотиков с алкогольными напитками. В тех случаях, если токсикоман принимает сочетание двух или более лекарственных средств или веществ, не отнесенных к наркотическим, или принимает их в определенном сочетании или в определенной последовательности, по определенной системе, то этот случай расценивается как политоксикомания.

Психотропные вещества, психоактивные вещества, social drugs

Необходимо рассмотреть также термин «психотропные средства». До 1971 г. этот термин появился и существовал сугубо с профессиональных, т. е. медицинских и фармакологических позиций. В 1971 г. в связи с принятием новой Конвенции о психотропных веществах термин «психотропные вещества» приобрел уже и юридический оттенок.

В Конвенции указано, что психотропными веществами являются те вещества, которые включены в соответствующие списки Конвенции.

Кроме того, Конвенция определила, что в список психотропных веществ могут включаться только те вещества, которые вызывают патологическое привыкание, оказывают стимулирующее или депрессивное воздействие на ЦНС, вызывая галлюцинации или нарушения моторной функ-

ции, мышления, поведения, восприятия, настроения и если такое воздействие может представить опасность для здоровья населения и социальную проблему.

Таким образом, создалось двойственное положение: с одной стороны, термин «психотропные вещества» с позиции международного права новых конвенций и с другой — этот же термин с традиционной (фармакологической и клинической) позиции, которая существовала до недавнего перелома.

Термин «психотропные вещества» уже потерял свой первоначальный смысл и начал звучать с позиции международного права для сторон Конвенции. Уже со дня вступления в силу Конвенции о психотропных веществах 1971 г. термин «психотропное вещество» получил двойное «звучание», сохранив еще на какое-то время фармакологическое, клиническое содержание и приобрел юридическое как вещества, включенного в список Конвенции о психотропных веществах 1971 г.

Не случайно в последние годы специалисты, ученые, члены Комиссии ООН по наркотическим средствам начали предлагать новый термин в одних случаях для объединения наркотических и психотропных средств, находящихся под контролем, в других случаях для замены термина «психотропные вещества». В частности, многими специалистами, в том числе одним из первых доктором В. Кушевичем (Югославия), предлагается термин «психоактивные вещества», вещества, оказывающие соответствующее воздействие на психическую деятельность человека.

Возникла необходимость дать точное определение этого термина, вскрыть его медико-социальную и медико-юридическую сущность. С медицинских позиций психоактивность может выразиться в особом воздействии этих веществ на ЦНС, способности стимулировать, вызывать эйфорию, галлюцинации, возбуждать, успокаивать, оказывать снотворный эффект и др. Подобные воздействия особенно характерны для таких веществ, как наркотические, психотропные и другие, сегодня не отнесенные к указанным выше двум группам. Таким образом, психоактивные вещества — это собирательное название, включающее в себя большую группу веществ, специфически действующих на ЦНС.

Ниже приводится классификация психоактивных веществ [Бабаян Э. А., 1980], основанная на рассмотренных ранее критериях.

I. Психоактивные вещества и средства, находящиеся под международным контролем

Наркотические вещества и средства

1. Лекарственные средства.
2. Вещества, не отнесенные к лекарственным средствам.
3. Вещества, запрещенные для применения на человеке.

Психотропные вещества и средства

1. Лекарственные средства.
2. Вещества, не отнесенные к лекарственным средствам.
3. Вещества, запрещенные для применения на человеке.

II. Психоактивные вещества и средства, не находящиеся под международным контролем

Вещества и средства, не отнесенные к наркотическим и психотропным веществам

1. Лекарственные средства.
2. Вещества и средства, не отнесенные к лекарственным средствам.

Термин «психоактивные вещества» целесообразно применять к тем веществам, которые не отнесены к наркотическим и психотропным веществам, к последним необходимо применять термины, которые за ним закреплены как в международном, так и национальном праве.

В связи с тем что термин «психотропные вещества» после вступления в силу Конвенции о психотропных веществах 1971 г. приобрел юридический смысл с позиции как международного, так и национального права, то многие лекарственные средства и вещества, не включенные в список Конвенции о психотропных веществах 1971 г., к которым до вступления в силу Конвенции 1971 г. применялся термин с клинических и фармакологических позиций «психотропные средства», должны быть отнесены к психоактивным веществам и не должны дублировать термин «психотропные вещества» во избежание сложностей прежде всего правового характера.

Очевидно, что эти группы динамичны и по мере накопления соответствующих научных данных отдельные представители этих групп могут переводиться в любую из групп путем совершения в установленном правовом порядке акта с использованием предусмотренного механизма международных договоров (Конвенций 1961 и 1971 гг. и др.), так и национального права. Одни психоактивные вещества после накопления данных о злоупотреблении ими могут быть отнесены к наркотическим или психотропным, а также, как некоторые психоактивные вещества,

могут быть в установленном порядке признаны лекарственными. Другие психотропные вещества в связи с особенностями действия могут быть переведены из группы психотропных в наркотические или даже, что встречается крайне редко, предлагается исключить из списков Конвенции и отнести в группу психоактивных лекарственных или нелекарственных средств.

Логически с этим связана и необходимость четкой правовой классификации группы веществ, фармакологически характеризующихся как стимуляторы. Изучение всей номенклатуры лекарственных средств, отнесенных к стимуляторам, показывает, что одна часть стимулирующих лекарственных средств и веществ отнесена к наркотическим средствам, контролируется в рамках Единой Конвенции о наркотических средствах 1961 г.; другая — находится в списках Конвенции о психотропных веществах 1971 г. и в соответствии с определением данной Конвенции эти вещества являются с позиции международного права психотропными. Остается, кроме того, группа стимулирующих лекарственных средств и веществ, которые в настоящее время еще не отнесены ни к одной из указанных двух групп.

Таким образом, с правовых позиций в настоящее время возникла необходимость, упоминая о «стимуляторах», всегда уточнять, к какой группе эти стимуляторы относятся: 1) к стимуляторам, отнесенным к наркотическим средствам, находящимся под международным контролем; 2) к стимуляторам, отнесенным к психотропным веществам и находящимся под международным контролем и 3) к стимуляторам, не отнесенным к первым двум группам и соответственно не находящимся под контролем.

Такое деление важно, так как очевидно, что нарушение порядка производства, использования, хранения стимуляторов, отнесенных к разным группам, влечет за собой соответствующие юридические последствия в рамках международного и национального права.

Необходимо рассмотреть еще один вопрос, тесно связанный с фармакологической терминологией. На Западе последнее десятилетие используется термин «social drugs». Настала необходимость критически оценить это понятие как с медицинских, так и правовых позиций. В первую очередь возникает необходимость указать, что под словом «drugs» в английской научной литературе в одном случае понимают «вещество», в другом — «лекарственное средство».

во, в третьем — «наркотическое лекарственное средство». В связи с этим необходимо уточнить, в каком понимании используется «drugs» в словосочетании «social drugs». Если используется в широком смысле как «вещество», то возникает вопрос, почему в таких официальных изданиях, какими являются издания о побочном действии лекарственных средств, приводится раздел «social drugs» в понятии «вещество», тогда как термин «побочное действие» может касаться только лекарственных средств, так как лекарственное средство может иметь побочное действие, отличающееся от основного установленного и зарегистрированного желаемого положительного действия, определяющего показания к его применению, что нельзя говорить о веществах, не признанных лекарственными, так как в отношении таких веществ официального, научно установленного, зарегистрированного желаемого действия за этими веществами нет, соответственно нет и побочного действия.

Таким образом, это понятие ограничивается лишь как социальные лекарственные средства, а не вещества. Но в то же время известно, что среди многих веществ, незарегистрированных официально как лекарственные, имеются вещества, которые вызывают паркоманию, что признано рядом международных конвенций и они как наркотические средства, вызывающие социальную проблему — паркоманию, находятся под международным контролем (например, марихуана и др.).

Если принять «social drugs» как понятие, связанное с веществами, вызывающими социальную проблему — паркоманию, то толкование «drugs» необходимо дать не как лекарственное средство, а как вещество.

Исходя из изложенного, рассматривая понятие «social drugs» как социальные вещества, необходимо сразу ставить и другой вопрос: с каких позиций оценивается социальная проблема — злоупотребление этими веществами — наркомания, с позиции международного права или с позиции национальных прав, так как есть вещества, которые являются предметом злоупотребления, вызывают токсикоманию, но только на очень ограниченных территориях или в некоторых странах. С позиции Единой Конвенции по наркотическим средствам 1961 г. и Конвенции о психотропных веществах 1971 г. многие препараты, создающие в ряде стран социальную проблему злоупотребления, не находятся под юрисдикцией этих Конвенций. Стоит напомнить многолетнюю историю 26 диазепинов.

Соответственно такие вещества не находятся под международным контролем действующих конвенций, а значит международное сообщество считает недостаточным те данные, которые свидетельствуют о масштабах злоупотребления, их социальной значимости, масштабах возникновения токсикомании, для включения их в списки соответствующей Конвенции. Таким образом, если исходить только из позиции, что такие препараты вызывают злоупотребление, приводящее к наркомании или токсикомании, независимо от масштабов этой проблемы, то не все страны могут согласиться с включением в описание «social drugs» веществ, которые для конкретных стран не являются опасными и не имеют социальной значимости в их повседневной жизни. Вместе с тем, если понятие «social drugs» будет включать в себя только те вещества, в том числе и лекарственные средства, которые находятся под международным контролем, то вещества, еще не находящиеся под контролем, не могут быть описаны и оценены с позиций этой проблемы.

Таким образом, если понятие «социальные вещества» будет охватывать вещества, в том числе и лекарственные средства, вызывающие наркоманию и токсикоманию, то необходимо выделить: 1) социальные вещества, находящиеся под международным контролем и 2) социальные вещества, не находящиеся под международным контролем, представляющие проблему для небольшого числа стран или территорий.

Однако это толкование не охватывает всего значения и всех проблем, связанных с проблемой «социальные вещества». Говоря о понятии «социальные», нельзя считать, что оно должно охватывать только то, что создает отрицательную негативную проблему. Фактически в понятие «социальные вещества» до сих пор западные страны включают те вещества, которые вызывают лишь наркоманию и токсикоманию, следовательно, негативную социальную проблему. Имеется немало примеров, когда лекарственные средства решают положительно ту или иную социальную проблему.

В связи с этим правильнее говорить о социально-позитивных и социально-негативных веществах. Примером могут служить лекарственные средства, используемые для предупреждения беременности, а отсюда в разумных масштабах ограничения рождаемости, предупреждения абортов, наносящих ущерб здоровью женщин. Разве это не позитивное решение социальной проблемы?

Исходя из приведенного анализа возможного толкования термина «social drugs» правильнее говорить (Э. А. Бабаян) о социальных лекарственных средствах и социальных веществах (в том числе находящихся под международным контролем в соответствии с Конвенциями 1961 г., 1971 г. и др.), вызывающих появление, с одной стороны, отрицательной социальной проблемы и/или, с другой стороны, позитивно решающих некоторые социальные проблемы.

Таким образом, в проблемах наркологии, которые имеют не только и не столько медицинское, сколько социальное значение, правильное применение терминов играет принципиальную роль и, как правило, большое число этих терминов сочетают в себе юридические, социальные и медицинские критерии.

Задача доклинического исследования токсикоманического потенциала фармакологических средств

С позиций клиники способность фармакологического средства вызывать пристрастие является одним из вариантов нежелательного побочного действия. Однако это побочное действие имеет принципиальное отличие от других возможных нежелательных эффектов, которые могут выявиться при клинических испытаниях препарата или в процессе его практического применения. Отличие состоит в том, что осложнение, связанное с приемом лекарственного средства, как правило, может предупреждаться или устраняться изменением режима приема, дозировки или, наконец, отменой препарата. В случае назначения средства, у которого выявляется токсикоманический потенциал, отмена уже не является простым способом купирования осложнения, поскольку лекарственное средство в данном случае выступает в роли индуктора патологического состояния, которое не устраняется, а усиливается отменой «этиологического фактора». Этот парадокс является основной причиной сложности предсказания токсикоманического действия у новых фармакологических средств.

Естественно, что выявление способности психотропных средств вызывать пристрастие не может быть прерогативой клинических испытаний ни с юридических, ни с этических позиций. Принципиально важной представляется разработка системы доклинических испытаний, которая

могла бы на основе опытов на лабораторных животных позволить сформулировать обоснованные заключения о вероятном токсикоманическом потенциале испытанного средства. В нашей стране разработана четкая система контроля за наркотическими средствами на всех этапах и уровнях их производства и использования. Введение системы государственного контроля на этапе доклинических испытаний фармакологических средств позволяет уже на ранних этапах их внедрения установить необходимые меры контроля за их использованием.

Возникает вопрос, в какой же мере наркогенные свойства фармакологических средств можно изучать на лабораторных животных? Известно, что состояние зависимости, наркомания и токсикомания как психиатрические категории представляют сложнейшую область человеческой патологии, в которой тесно переплетены психологические, генетические, социальные и культурные факторы. Однако следует отметить, что многолетняя практика психофармакологического исследования подтвердила возможность и корректность изучения психотропного эффекта лекарственных средств на животных [Вальдман А. В., 1985]. Разработка объективных методов оценки эмоционального состояния животных позволяет исследовать эволюционно общепе с человеком формы эмоциональных реакций. Вместе с тем исследование в экспериментально-наркологическом плане имеет специфику, отличающую его от классических психофармакологических разработок. Если задача исследования психотропного препарата, как правило, состоит в выявлении специфических черт действия с целью определения его места в ряду соединений соответствующего профиля, то экспериментально-наркологическое изучение заключается в нахождении общей способности различных по фармакологическому аспекту веществ вызывать состояние психической зависимости. Известно, что токсикоманию вызывают представители самых разных классов психотропных веществ, поэтому следует ожидать в их действии «общий знаменатель», объединяющий эти разнородные агенты. В связи с этим очевидно, что те психофизиологические процессы, которые взяты в качестве объекта анализа, должны отражать деятельность базальных механизмов регуляции поведения, которые определяют стратегию взаимодействия организма с факторами среды.

Исследования последних десятилетий в области физиологии высшей нервной деятельности привели к открытию

систем положительного и отрицательного подкрепления, которые и определяют характер взаимодействия организма и стимула, эмоционально-позитивную и эмоционально-негативную оценки воздействий среды, пропульсивные или ретропульсивные тенденции в ответном реагировании [Макаренко Ю. А., 1980; Симонов П. В., 1981; Delgado J. M. R. et al., 1954; Olds J., Milner P., 1954]. Возможность непосредственной активизации систем «награды» и «наказания» и создание условий для устранения или поддержания этой активации с помощью условных инструментальных методов позволяет объективно оценить мотивационно-эмоциональные процессы, движущие поведением, и, таким образом, во многом уменьшить разрыв между изучением психических процессов животных и человека, приблизиться к той задаче физиологического изучения высшей нервной деятельности, которая впервые была поставлена И. П. Павловым.

Представлялось обоснованным связать эмоциотропное действие, лежащее в основе феномена пристрастия, психической зависимости, с их влиянием на первичные эмоционально-оценочные системы, в качестве которых и выступают системы подкрепления. Изменение функции этих систем в соответствии с исходной гипотезой может детерминировать как формирование патологического влечения к наркотическому средству, так и собственно состояние зависимости как финальный этап эволюции патологического процесса. Кроме того, разработка этого положения важна и в плане методологии оценки способности фармакологических веществ вызывать состояние зависимости и разработки соответствующих методических рекомендаций для проведения доклинических испытаний.

На основе исследований, результаты которых изложены в данной монографии, были выделены те психофармакологические показатели, которые, по нашему мнению, представляют определенную ценность в качестве признаков, прогнозирующих возможность токсикоманического потенциала у данного средства. Таким образом, главной задачей доклинического исследования наркотической безопасности фармакологического средства становится выявление этих признаков или предикторов токсикоманического потенциала.

Глава 2

ПОДКРЕПЛЯЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ НЕЙРОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Подкрепление является центральным фактором регуляции поведенческой деятельности, который способствует инициации и закреплению новых форм поведения или угасанию навыков, потерявших свою адаптивную ценность. Санкционирующая роль результата деятельности, его системообразующая функция, организующая систему любого уровня, подчеркивается в теории функциональных систем [Анохин П. К., 1970; Судаков К. В., 1984]. Санкционирующая роль результата деятельности реализуется благодаря тому, что подкрепляющие агенты выступают в качестве генераторов эмоционального состояния определенной модальности, отражающей биологическое качество раздражителей, их пользу или вред. Это фундаментальное качество подкрепляющих раздражителей позволяет им определять течение поведенческого акта, пропульсивный или ретропульсивный характер взаимодействия организма со средовыми объектами.

Исследование поведения с позиций теории подкрепления полезно для экспериментальной психофармакологии в связи с тем, что оно позволяет объективизировать оценку действующих на организм стимул-объектов, особенно на фоне измененных эмоциональных состояний, вызванных внутримозговыми экспериментальными воздействиями [Вальдман А. В. и др., 1976]. В общем виде действующий на организм раздражитель (например, пищевой или электрический, влияющий на глубинную зону мозга) может закреплять поведенческую реакцию (например, инструментальную), увеличивать вероятность ее повторения при условии, если оперантная реакция ведет к его предъявлению (положительный подкрепляющий эффект) или устранению (отрицательный подкрепляющий эффект) в зависимости от качественных характеристик раздражителя. Раздражитель может также способствовать прекращению текущей поведенческой реакции, если он предъявляется во время ее выполнения (эффект «наказания»)

или, напротив, если положительный безусловный раздражитель, подкрепляющий оперантную реакцию, отменяется (эффект угасания).

Подобный подход, базирующийся на оценке отношения животного к действующему стимулу, сыграл решающую роль в формировании концепции систем положительного и отрицательного подкрепления [Delgado J. M. R. et al., 1954; Olds J., Milner P., 1954]. На моделях поведения, контролируемого положительным и отрицательным подкреплением, сформировалось направление поведенческой фармакологии [Вальдман А. В., 1984; Thompson T., Schuster C. R., 1968]. Концепция подкрепления оказалась чрезвычайно плодотворной и для экспериментальной наркологии. Наркотическое средство и вызываемый им фармакологический эффект могут рассматриваться в качестве безусловного раздражителя, обладающего свойствами выработать новые формы поведения, направленные на получение наркотика и повторение его психотропного воздействия. Подкрепляющие эффекты наркотиков предсказал еще в 1940 г. S. Spragg, показавший, что шимпанзе, зависимые от морфина, обучаются выбору той экспериментальной камеры, в которой им вводят морфин. Однако в полной мере концепция подкрепляющих свойств наркотиков была реализована в 60-х годах с внедрением метода внутривенного самовведения (СВ) морфина и других наркотических веществ у крыс и обезьян [Weeks J. R., 1962; Thompson T., Schuster C. R., 1964; Deneau G. A. et al., 1969]. В этих опытах животные обучались выполнять оперантные реакции, иногда достаточно сложные и многозвенные только для того, чтобы ввести себе в вену определенную дозу фармакологического вещества. Эти свойства нейротропных средств могут быть обозначены как первично-подкрепляющие. В последующем [Reid L. et al., 1976; Katz R. J., Gormezano G., 1979; Phillips A., Le Piane F., 1980] были разработаны интересные и важные для экспериментальной наркологии модели, с помощью которых можно оценивать вторично-подкрепляющие свойства веществ, вызывающих пристрастие. На этих моделях эффект наркотиков выявляется вторично, опосредованно через изменение отношения животного к ранее нейтральным условным и обстановочным стимулам.

Первично-подкрепляющие эффекты опиатов и опиоидов

Подкрепляющие эффекты опиатов и опиоидов исследовали в опытах на крысах с использованием реакции внутривенного самовведения (РВС) диацетилморфина (ДАМ)¹ и морфина. Примененный нами метод представляет собой модификацию способа, предложенного J. R. Weeks [Звартау Э. Э., 1979]. У крыс вырабатывали оперантную пищедобывательную реакцию, затем животным имплантировали канюли в яремную вену и через 3—7 сут. вновь помещали в камеру Скиннера. На этом этапе опыта инструментальная реакция подкреплялась не порцией корма, а однократной инфузией 20 мкл раствора наркотика, т. е. оценивалась возможность генерализации условной реакции при смене характера подкрепления.

Опыты с ДАМ проводили в течение 4—5 нед. За это время изучали характер самовведения ДАМ, определяли связь РВС с концентрацией вводимого раствора наркотика, эффект замены ДАМ изотоническим раствором натрия хлорида. Кроме того, изучали действие на РВС антиадренергических веществ пирроксана (10—20 мг/кг) и карбидина (10 мг/кг), а также хлорида лития (84 мг/кг). Данные, полученные в первые 3 дня опытов, не учитывали, поскольку в это время сохранялись остаточные проявления инструментальной пищедобывательной реакции, которые на 3-и сутки угасали. Инъектировали 20 мкл ДАМ, используя 0,005; 0,01; 0,02; 0,05; 0,1% растворы. Крысам 1-й группы до начала эксперимента не давали наркотик, тогда как животным 2-й группы предварительно проводили недельный курс инъекций препарата в суточной дозе 15—20 мг/кг, разделенной на утреннюю, дневную и вечернюю дозы. По аналогичной схеме исследовали РВС морфина. Отличие состояло в том, что все животные ранее морфин не получали и предварительно состояния зависимости у них не вырабатывали.

Самовведение ДАМ вырабатывалось у животных довольно стабильно. У большинства крыс 1-й группы оперантная реакция угасала при концентрации наркотика менее 0,005%, поэтому в основном использовали 0,01% раствор. Дальнейшее увеличение концентрации приводило к уменьшению числа СВ.

¹ Героин — синоним ДАМ.

Рис. 1. Реакция внутривенного самовведения (РВС) на крысах. А — характер реакции самовведения; Б — изменение реакции самовведения в зависимости от концентрации раствора: а — 0,01%; б — 0,05%.

Временной паттерн РВС...
тел. во одностипен. В первые...
«ли» активно, но после...
уровня питокивания падам...
Е первые 5—6 дней опыта...
т. ил общего поведения...
ч. тапел со стереотипичн...
вогные сохраняли вы...
реактивность на внешн...
повторения опытов более...
ютне проявления — пор...
вая активность, сочетая...
лпы, пвсгда с «валспро...
«таварующие поведение...
связаны с оперантной ре...
вс с изменений в повед...
се в начале опыта в пер...
ирым оживлением, выр...
иной. Постепенно по ме...
иости различной степени...
и «ли» сменялось...

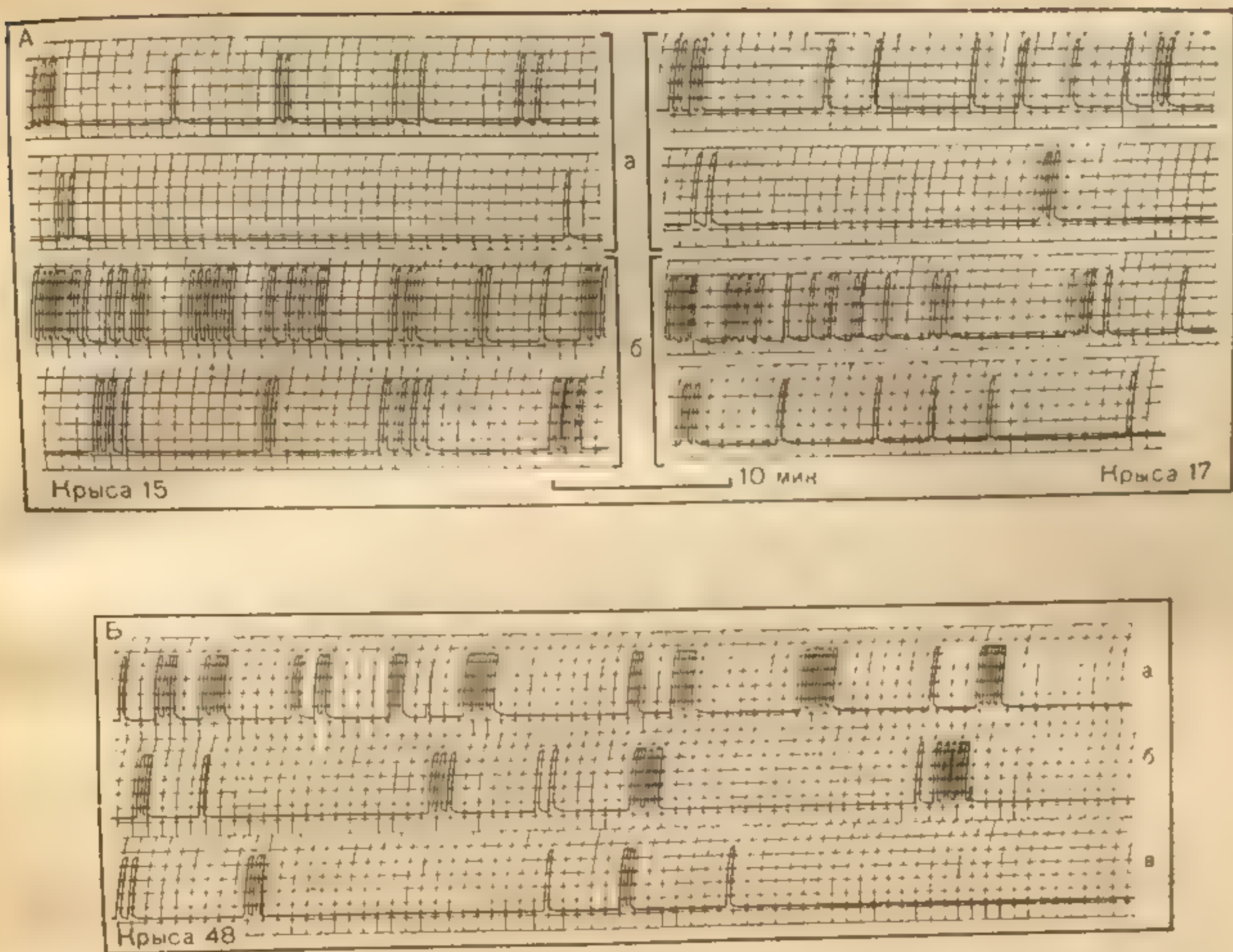


Рис. 1. Реакция внутривенного самовведения ДАМ.

А — характер реакции самовведения ДАМ на 1-й (а) и 3-й (б) неделях опыта; Б — изменение реакции самовведения ДАМ при увеличении концентрации раствора: а — 0,01%; б — 0,02%; в — 0,1%.

Временной паттерн РВС в 1-й группе был сравнительно однотипен. В первые 15—30 мин животные «работали» активно, но после достижения определенного уровня интоксикации паузы между СВ увеличивались. В первые 5—6 дней опыта доминировали признаки угнетения общего поведения (седация, акинезия, часто в сочетании со стереотипным грызением), хотя при этом животные сохраняли высокую реактивность и даже гиперреактивность на внешние стимулы. Однако по мере повторения опытов более отчетливо выступали активизирующие проявления — порывистая, взрывчатая локомоторная активность, сочетающаяся со вставанием на задние лапы, иногда с «вальсированием». В целом тормозные и активизирующие поведенческие эффекты по-разному были связаны с оперантной реакцией. Типичная последовательность изменений в поведении была следующей. Активные СВ в начале опыта в первые минуты сопровождалась моторным оживлением, выраженной исследовательской реакцией. Постепенно по мере инъекций развивалась каталепсия различной степени, в РВС наступала пауза. Затем «застывание» сменялось моторной расторможенностью,

вновь наблюдали самоинъекции препарата и т. д. Возбуждение в общем поведении имело двойное влияние на оперантную реакцию: или тормозило ее (своего рода конкурентное вытеснение) или, напротив, на фоне активации происходило «неконтролируемое» дальнейшее СВ до достижения кататонии, «замораживающей» движения крысы.

У некоторых крыс 1-й группы на 2-й неделе опыта наблюдали значительное усиление РВС (рис. 1), причем это коррелировало с усилением активирующего действия препарата и, кроме того, перед опытом с РВС у животных отмечали признаки «синдрома отмены» (пилоэрекция, сторбливание, птоз, отряхивания). Предварительное введение ДАМ, по данным литературы, приводило к торможению РВС. Замена наркотика изотоническим раствором натрия хлорида вызывала угасание реакции в течение 2—3 сут. Прекращению нажатий предшествовала активация оперантной реакции, продолжавшаяся или в течение начального периода (15—45 мин) первого опыта с заменой растворов или даже в течение всего 1-го опыта.

Общий паттерн РВС у крыс 2-й группы был сходным с тем, который наблюдали у животных, независимых от ДАМ. Однако потребление наркотика было при разных концентрациях растворов в $2\frac{1}{2}$ —4 раза выше (табл. 1).

Таблица 1

Показатели реакции СВ у независимых (1-я группа) и зависимых (2-я группа) от ДАМ крыс

Концентрация раствора ДАМ, %	Число СВ в 1 ч		Доза наркотика, мг/кг в 1 ч	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
0,01	$15,9 \pm 1,7$	$67,3 \pm 6,7^*$	$0,13 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,05^{**}$
0,02	$13,2 \pm 2,1^*$	$33,0 \pm 5,2^{*,**}$	$0,21 \pm 0,03^*$	$0,53 \pm 0,04^{**}$
0,1	—	$7,0 \pm 0,5^*$	—	$0,56 \pm 0,04$

* Достоверно отличается от эффекта 0,01% ДАМ в той же группе

** Достоверно отличается от аналогичного эффекта ДАМ в другой группе.

У зависимых от ДАМ крыс также наблюдали обратное отношение между числом СВ и концентрацией ДАМ (см. рис. 1), однако суммарная доза препарата, потреблявшаяся ими при этом, оставалась примерно той же (см. табл. 1). Эффект премедикации ДАМ и замены наркотика изотоническим раствором натрия хлорида был таким

та и т. д. Возбуж-
е влияние на спе-
евого рода конку-
а фоне активации
нейшее СВ до до-
движения крысы.
2-й неделе опыта
(рис. 1), причем
рующего действия
с РВС у животных
ы» (пилоэрекция,
едварительное вве-
приводило к тормо-
ическим раствором
реакции в течение
шествовала актив-
аяся или в течение
вого опыта с заме-
го 1-го опыта.

руппы был сходным
их, независимых от
а было при разных
за выше (табл. 1).

Таблица 1
группа) и зависимых

Доза наркотика, мг/кг в 1 ч	
1-я группа	2-я группа
$0,13 \pm 0,01$	$0,54 \pm 0,05^{**}$
$0,21 \pm 0,03^{*}$	$0,53 \pm 0,04^{**}$
—	$0,56 \pm 0,04$

ДАМ в той же группе
эффекта ДАМ в другой

наблюдали обратное
центрацией ДАМ (см
препарата, потребляе-
примерно той же (с
М и замены наркот
я хлорида был таким

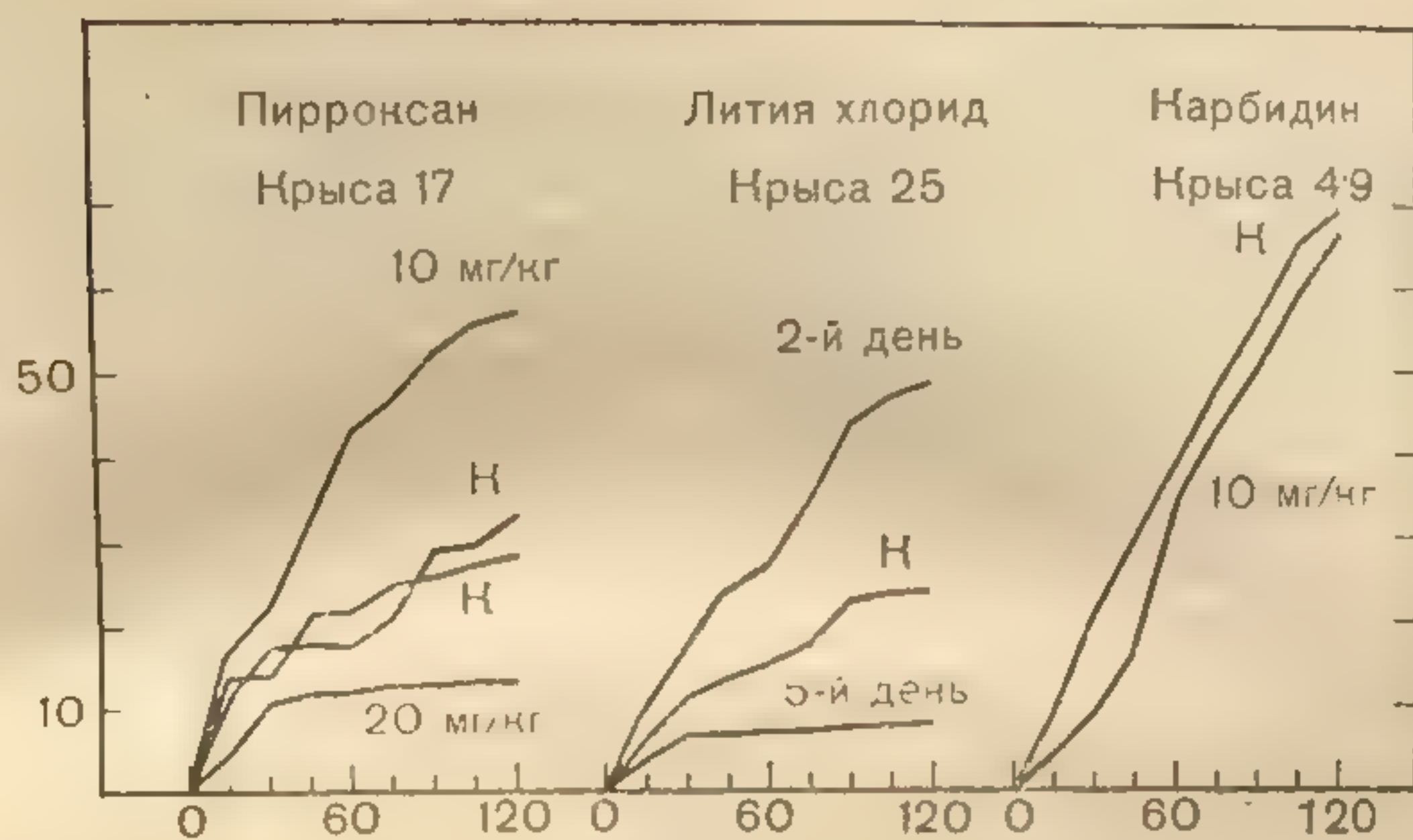


Рис. 2. Влияние фармакологических препаратов на самовведение ДАМ.

По оси ординат — число СВ; по оси абсцисс — время, минуты; К — контроль.

же, как у животных 1-й группы. Общее поведение живот-
ных 2-й группы по своему характеру и фазности было
принципиально таким же, как и у независимых от ДАМ
крыс. Однако возбуждающая фаза у них была выражена
сильнее, чем тормозная. Так, кататонический эффект раз-
вивался при больших дозах и был менее продолжитель-
ным. Как правило, перед началом очередного эксперимен-
та у крыс были заметны признаки физической зависимо-
сти (гипералгезия, пилоэрекция, отряхивания и др.).
В двух опытах на фоне интоксикации ДАМ животным
вводили налоксон (5 мг/кг) на 45-й минуте эксперимен-
та. Результатом его введения было полное подавление
РВС в течение 5—7 мин после инъекции антагониста.
Параллельно развивались абстинентные симптомы — птоз,
пилоэрекция, вставание на задние лапы, отряхивания,
диарея.

Влияние фармакологических препаратов на РВС было
однотипным у животных обеих групп. Пирроксан при од-
нократном введении в дозе 10 мг/кг увеличивал суммар-
ную потребляемую дозу, тогда как в большей дозе
(20 мг/кг) это потребление снижалось (рис. 2). В пер-
вом случае в начале и в первой половине опыта (15—
45-я минуты) требовалась большая доза наркотика для
появления активирующих эффектов в общем поведении,
а далее паттерн реакции был таким же, как и в контроле.
Во втором случае сравнительно активное СВ в течение
30—40 мин явно не приводило к наблюдавшемуся ранее

поведенческому эффекту и РВС угасала. Аналогичное соотношение было и при введении хлорида лития, который инъецировали в течение 5 сут, с одним отличием: изменения потребления наркотика соотносились не с дозой, а со сроком введения. При введении карбидина (10 мг/кг) в первые 15—30 мин отмечалась тенденция к угнетению РВС. Было заметно, что 5—6 первых самоинъекций не давали того эффекта, который был до введения карбидина, и реакция даже временно тормозилась, животное теряло интерес к педали. Однако последующие оперантные реакции начинали оказывать эффект. РВС заметно активизировалась и итоговое потребление наркотика мало отличалось от контрольного.

В опытах с морфином использовали 0,025% раствор наркотика. По результатам экспериментов, оцениваемых на 3-и сутки после начала опыта, у 60% крыс РВС имела стабильный характер, у 20% крыс она постепенно угасала и у 20% носила лабильный характер со значительными колебаниями числа СВ и дозы наркотика от опыта к опыту. Не было выявлено коррелятов стабильного, лабильного или угасающего характера реакции по чувствительности к тормозному или возбуждающему эффекту и особенностям поведенческой реакции на морфин.

Общий паттерн РВС, влияние предварительного введения морфина или эффект замены наркотика изотоническим раствором натрия хлорида имели такой же характер, как и в опытах с ДАМ. В табл. 2 представлены данные о числе СВ и дозе наркотика у крыс со стабильным характером реакции в контрольном периоде и при действии пирроксана и хлорида лития. В отличие от опытов с ДАМ в данной серии не наблюдали фазы увеличения потребления наркотика на фоне этих фармакологических препаратов, доминировала тормозная реакция. Предварительное введение налоксона (см. табл. 2) приводило к торможению РВС после 3—7 начальных СВ. У 20% животных «стабильной» группы на 3-й неделе опыта наблюдали увеличение потребляемых доз морфина до 0,6—1 мг/кг в 1 ч. При этом в утренние часы до начала очередного сеанса РВС отмечались «рецессивные» абстинентные симптомы (отряхивания, птоз, пилоэрекция, гиперестезия).

Морфин проявил подкрепляющие свойства, достаточные не только для генерализации инструментальной реакции, но и для выработки РВС у животных, которые ранее не обучались оперантным навыкам. В этих услови-

Таблица 2

Показатели РВС морфина в контроле и под действием пирроксана, лития хлорида и налоксона ($M \pm m$)

Вещество и доза	Число СВ в 1 ч	Потребляемая доза, мг/кг в 1 ч
Контроль	$24,9 \pm 4,5$	$0,44 \pm 0,07$
Пирроксан, 20 мг/кг	$7,2 \pm 2,3^*$	$0,13 \pm 0,02^*$
Лития хлорид, 84 мг/кг:		
2-я инъекция	$6,1 \pm 3,2^*$	$0,11 \pm 0,03^*$
5-я инъекция	$2,1 \pm 0,8^*$	$0,04 \pm 0,01^*$
Налоксон, 5 мг/кг	$4,6 \pm 1,2^*$	$0,09 \pm 0,02^*$

* $p < 0,001$ по отношению к контролю.

ях требовались более высокая (0,2%) концентрация раствора наркотика, поскольку при меньших разовых дозах, видимо, было невозможно достичь необходимой фармакологически активной концентрации вещества при небольшом числе пажатий на педаль, характерном для первых опытов с выработкой РВС, когда оперантные реакции производились случайно в процессе естественной ориентировочно-исследовательской активности животных. Число СВ морфина при этом колебалось в диапазоне 41—98 за 5-часовой опыт, что соответствовало потреблению 10,3—16,7 мг/кг наркотика.

Таким образом, опыты с РВС опиатов показывают, что у них имеются первично-подкрепляющие свойства, т. е. способность поддерживать (подкреплять) условную инструментальную реакцию. Доказательствами того, что именно наркотики выступают в качестве определяющего фактора являются: 1) обратная корреляция между числом СВ и концентрацией вводимого наркотика; 2) угасание РВС при замене наркотика на изотонический раствор натрия хлорида; 3) снижение потребляемой дозы при предварительном введении наркотика; 4) подавление РВС налоксоном — антагонистом опиатов.

РВС имеет особенности, отличающие ее от реакции электрической самостимуляции (ЭС) мозга. Так, если увеличение «дозы» подкрепляющего стимула (силы тока) при самораздражении приводит в определенном диапазоне силы тока к активации оперантной реакции, то при РВС эти отношения противоположны. В связи с этим количественные критерии при РВС должны базироваться не только на числе СВ, но и на потребляемой дозе п

общих поведенческих эффектах, вызываемых введенным наркотиком. Опыты показали, что по величине потребляемой дозы при сравнимых концентрациях ДАМ имеет примерно в 2 раза большую активность.

Общий паттерн РВС, свойственный опиатам, демонстрирует, что оперантные показатели отражают внутреннее состояние и отношение животного к действию наркотика. Достигаемый в начале сеанса уровень интоксикации далее поддерживается определенной регулярностью СВ. Однако количественный анализ временных характеристик РВС и сопоставление их с фармакологическими показателями опиатов осложняется определенной эволюцией поведенческих реакций, отражающих интоксикацию, в процессе повторных экспериментов. Как отмечалось выше, первоначальное депрессивное действие опиатов может со временем уменьшаться, а стимулирующее — выступать на первый план. У некоторых животных это приводит к своего рода «неконтролируемому» потреблению опиатов, увеличению дозы и появлению признаков формирования физической зависимости, тогда как у других увеличение активирующих эффектов опиатов не приводит к нарушению «титрующего» характера РВС.

Принципиально важно то, что РВС морфина и ДАМ осуществляется независимыми и нетолерантными к этим веществам животным. Это является основанием для заключения о том, что в данном случае мы имеем дело с моделью психической зависимости. У животных с признаками физической зависимости после предварительного курса инъекций наркотика или на финальном этапе опыта с РВС отмечается повышение потребляемой дозы. Животные с признаками абстинентных реакций характеризуются, таким образом, большей активностью, потребностью в наркотике, что находит отражение в увеличении дозы. Проведенные опыты не дают основания упрощенно говорить об определенной степени толерантности к опиатам у зависимых от них животных, так как вся реакция у них проходит на более высоком уровне, сопровождается интенсивными поведенческими проявлениями интоксикации. Во всяком случае некоторая толерантность могла быть отмечена только к каталептогенному, но не возбуждающему поведению действию опиатов, поскольку акинезия развивалась на более высоком уровне доз и укорачивалась по длительности. Таким образом, следует говорить не просто о феномене толерантности, а о качественном изменении реакции при развитии физической зависимости.

Было отмечено два варианта действия фармакологических препаратов: увеличение и уменьшение потребления наркотиков. В первом случае привычная степень интоксикации, в том числе и по поведенческим признакам, достигается животным при большей дозе наркотика, что было показано в опытах с меньшей дозой пирроксана и начальной фазой действия лития хлорида у «героиновых» крыс. Во втором случае (большие дозы пирроксана и поздняя фаза действия лития у «героиновых» и во всех опытах с «морфинными» крысами) начальное СВ препарата не «запускает» дальнейшую оперантную реакцию, что может трактоваться как признак устранения подкрепляющего действия, или ангедонии. Аргументом в пользу такой трактовки является аналогичный эффект антагониста опиатов налоксона. Таким образом, полученные данные указывают на то, что оба варианта фармакологической модуляции РВС отражают один и тот же процесс: снижение подкрепляющего действия наркотиков, проявляющееся как функция, зависящая от дозы и времени, в фазах гипогедонии (при этом эффект вещества преодолевается активацией РВС) и ангедонии, при которой РВС полностью угасает (эффект, аналогичный неподкреплению или действию большой дозы антагониста). В этом плане эффект карбидина был значительно более слабым. Большая активность пирроксана и лития в отношении эффекта морфина может быть обусловлена более сильными первично-подкрепляющими свойствами ДАМ.

В связи с развитием в последние годы фармакологии анальгетиков, обладающих смешанными свойствами опиоидных агонистов-антагонистов, представляет интерес сравнительная выраженность их подкрепляющих эффектов по отношению к эталонным опиатным агонистам. У зависимых от морфина крыс G. A. Young и N. Khazan (1983) выявили способность циклазоцина и этилциклазоцина поддерживать РВС. Аналогичный эффект свойствен пентазоцину, буторфанолу, налбуфину, но не бупренорфину [Steinfelds G. F. et al., 1982; Khazan N. et al., 1984]. Следует иметь в виду, что в использованных авторами моделях предварительно вырабатывалась достаточно интенсивная физическая зависимость от опиатов. У интактных крыс R. J. Collins и соавт. (1984) не наблюдали РВС циклазоцина, а C. E. Johanson и R. L. Balster (1978) получили отрицательный результат с РВС у интактных обезьян. В целом известные в настоящее время агонисты-антагонисты (пентазоцин, налбуфин, буторфанол и бу-

пренорфин) имеют определенный потенциал «рекреационного» применения, основанный на их подкрепляющих свойствах [Balster R. L., Lukas S. E., 1985].

Внутривенное самовведение психостимуляторов

В опытах с РВС психомоторных стимуляторов исследовали два препарата — кокаин и фенамин. Перед имплантацией сосудистых канюль у крыс вырабатывали оперантную пищеводывательную реакцию, которую затем восстанавливали после завершения послеоперационного периода и в последующем подменяли пищевое подкрепление внут-

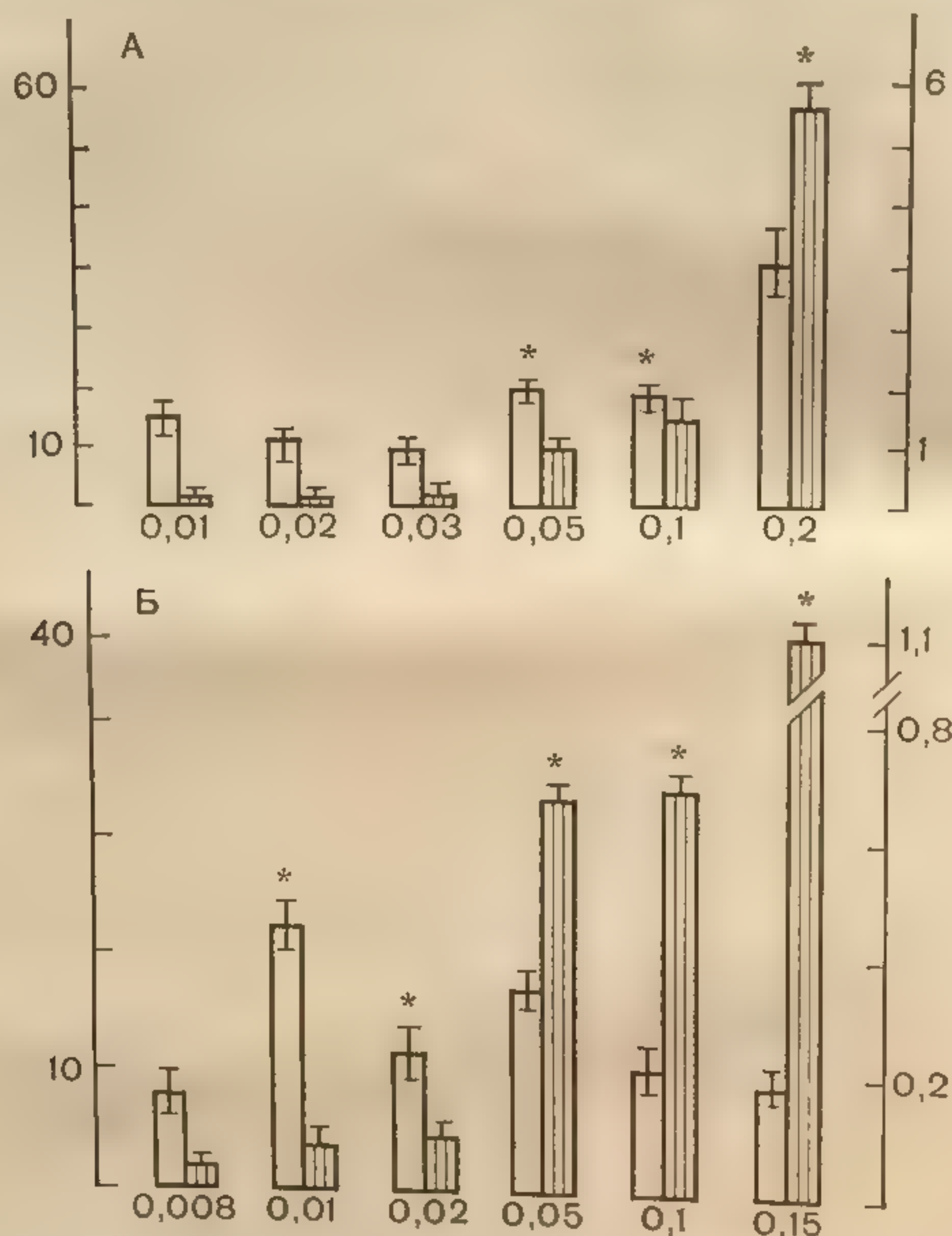


Рис. 3. Изменение числа СВ (светлые столбики) и потребляемой дозы (заштрихованные столбики) при увеличении концентраций кокаина (А) и фенамина (Б).

По оси ординат — число СВ (левая ось) и общая доза, мг/кг (правая ось). Цифры под столбиками — концентрация растворов в процентах. Звездочками отмечены достоверные изменения по сравнению с СВ раствора.

Результаты исследования...
 1 ч. На рис. 3...
 СВ и потребляемая...
 СВ кокаина...
 твора кокаина...
 дозы возмущения...
 т. е. не влияла на...
 Напротив, в общем...
 поведения, ориентации...
 Обычный паттерн...
 частот на фоне...
 наступала пауза без...
 или с элементами...
 ведения в камере. Через 8-10...
 сентировочно-исследовательского по...
 следующая группа СВ. Однако так...
 за нарушаться, и самоинъекции п...
 лируемый» характер. Это происхо...
 опыте с новой, более высокой...
 если использовали восходящий п...
 их доз; 2) при пропуске...
 ное не помещали в камеру с...
 8 крыс в группе как пост...
 Число СВ и дозы психостимуляторов в...
 за 1 ч

№ з. т.	Число СВ	Доза
Кокаин (0,2%)	1	1
Фенамин (0,2%)	7	1
Кокаин (0,2%)	8	1
Фенамин (0,2%)	11	1
Кокаин (0,2%)	12	1
Фенамин (0,2%)	6	1
Кокаин (0,2%)	9	1
Фенамин (0,2%)	10	1
Кокаин (0,2%)	11	1
Фенамин (0,2%)	13	1
Кокаин (0,2%)	14	1

Примечание к рисунку...

ривенной инфузией препаратов. В 1-й серии экспериментов продолжительность каждого опыта с РВС составляла 1 ч. На рис. 3 представлена зависимость между числом СВ и потребляемой дозой для каждого из веществ.

СВ кокаина поддерживалось при концентрациях раствора кокаина 0,05% и более. При увеличении разовой дозы возрастало как число СВ, так и суммарная доза, т. е. не наблюдалось явления «редукции побуждения». Напротив, в общем поведении доминировала активация поведения, ориентированная, в частности, на педаль.

Обычный паттерн РВС характеризовался активным началом на фоне двигательного возбуждения, за которым наступала пауза без заметной поведенческой активности или с элементами ориентировочно-исследовательского поведения в камере. Через 8—10 мин после вспышки ориентировочно-исследовательского поведения производилась следующая группа СВ. Однако такая динамика РВС могла нарушаться, и самоинъекции приобретали «неконтролируемый» характер. Это происходило 1) при первом опыте с новой, более высокой концентрацией наркотика, если использовали восходящий порядок увеличения разовых доз; 2) при пропуске нескольких дней, когда животное не помещали в камеру с педалью, а также у 2 из 8 крыс в группе как постоянный паттерн РВС. В табл. 3

Таблица 3

Число СВ и дозы психостимуляторов, потребляемые животными за 1 ч

Препарат	Животное	Продолжительность опыта, сут	Число СВ	Общая доза мг/кг
Кокаин (0,2% раствор, разовая доза 0,1—0,2 мг/кг)	1	8(6)	21,0±6,5	3,8±0,7
	7	12(7)	56,8±8,9	7,9±1,3
	8	14(8)	46,4±13,5	7,4±2,1
	11	10(6)	30,5±6,2	6,1±1,7
	12	17(9)	32,2±8,7	4,7±0,3
Фенамин (0,05% раствор, разовая доза 0,04—0,055 мг/кг)	6	20(10)	16,0±2,2	0,64±0,92
	9	12(7)	18,3±1,9	0,76±0,17
	10	18(11)	63,0±7,3	2,52±0,29
	11	11(8)	17,0±3,0	0,68±0,12
	13	14(10)	10,0±1,3	0,53±0,06
	14	8(5)	18,6±1,3	0,83±0,06

Примечание. В скобках указано число опытов.

для сравнения представлены показатели РВС для некоторых животных. У крыс 1, 11, 12 при концентрации раствора наркотика, равной 0,2%, потребляемые дозы были несколько меньше, чем у крыс 7, 8 и РВС была «саморегулируемой», хотя за время опыта у этих животных также отмечались проявления стереотипий.

Таким образом, своеобразие РВС кокаина состояло в том, что в определенном диапазоне концентраций показатели реакции возрастают при увеличении разовой дозы наркотика. Наши данные в этом отношении совпадают с результатами исследований на обезьянах [Pickens R. et al., 1978], которые при прочих равных условиях предпочитают более высокие разовые дозы наркотика. У одного и того же животного перерыв в опытах или увеличение дозы могли вызвать начальную активацию РВС с последующей ее стабилизацией. У части крыс потребление кокаина носит более «неуправляемый» характер и сопровождается резко выраженной стереотипией, хотя элементы стереотипных движений присутствуют и у других крыс, особенно во второй половине опыта. Вместе с тем часть животных не подвергают себя «безудержной» самоинтоксикации. Это обстоятельство пока не имеет достоверных объяснений и, вероятно, связано с различиями бистрансформации кокаина, индивидуальными особенностями ВНД, индивидуальной чувствительностью «награждающих» систем мозга к препарату, различной степенью влияния «помех», связанных со стереотипиями, на текущую оперантную реакцию.

Исследования зависимости между концентрацией раствора фенамина и показателями РВС дали результаты, представленные на рис. 3. При концентрациях менее 0,008% РВС не поддерживалась. При разовой дозе 0,008—0,013 мг/кг (0,01—0,02% растворы) животные потребляли одинаковое количество препарата, а число СВ, необходимое для этого, отличалось примерно в 2 раза. Дальнейшее увеличение концентрации раствора приводило к повышению потребляемой дозы параллельно с увеличением количества фенамина на одну самоинъекцию и прогрессивным уменьшением числа введений.

Для дальнейших экспериментов была избрана концентрация фенамина, равная 0,05%. Как видно из табл. 3, у 5 из 6 исследованных животных показатели РВС были близкими. У крысы 10 наблюдалось «неконтролируемое» потребление. Через 15—20 мин после начала опыта и потребления доз порядка 2,2—2,6 мг/кг у животного раз-

Рис. 4. Характер реакции
10 (А) и крысы 9 (Б).

вивалась ярко выраженная ст-
оглядывание, своеобразная по-
крестце). Важно, что в первых
реотипию, животное продолжал
доходила до 5 мг/кг в 1 ч. В г-
жения стереотипии РВС пре-
движения могли наблюдаться в
рой половине часового опыта.

Паттерн РВС для крысы 10
у крысы 10, как уже отмечал-
лрועмий, характер и степе-
стой активацией. У остальных
для паттерна РВС оставался
самостоятели сопровождалась
в 1 ч. и далее с термостатом
ностью, страхивающей д-
ной реакции чередовались
покой. Во время этих «ре-
сравнительно малоактивное
перемедами активной исслед-
слабовыраженной стереотип-
преимущественно «восточной»
телесных реакций. Актив-
сопровождая РВС объективно
4—5 инъекциях. В послед-
достигалась возможность п-
3 ч. В конце 2-го часа у
активного СВ (34 в 28 сам-
развилась активная стереотип-

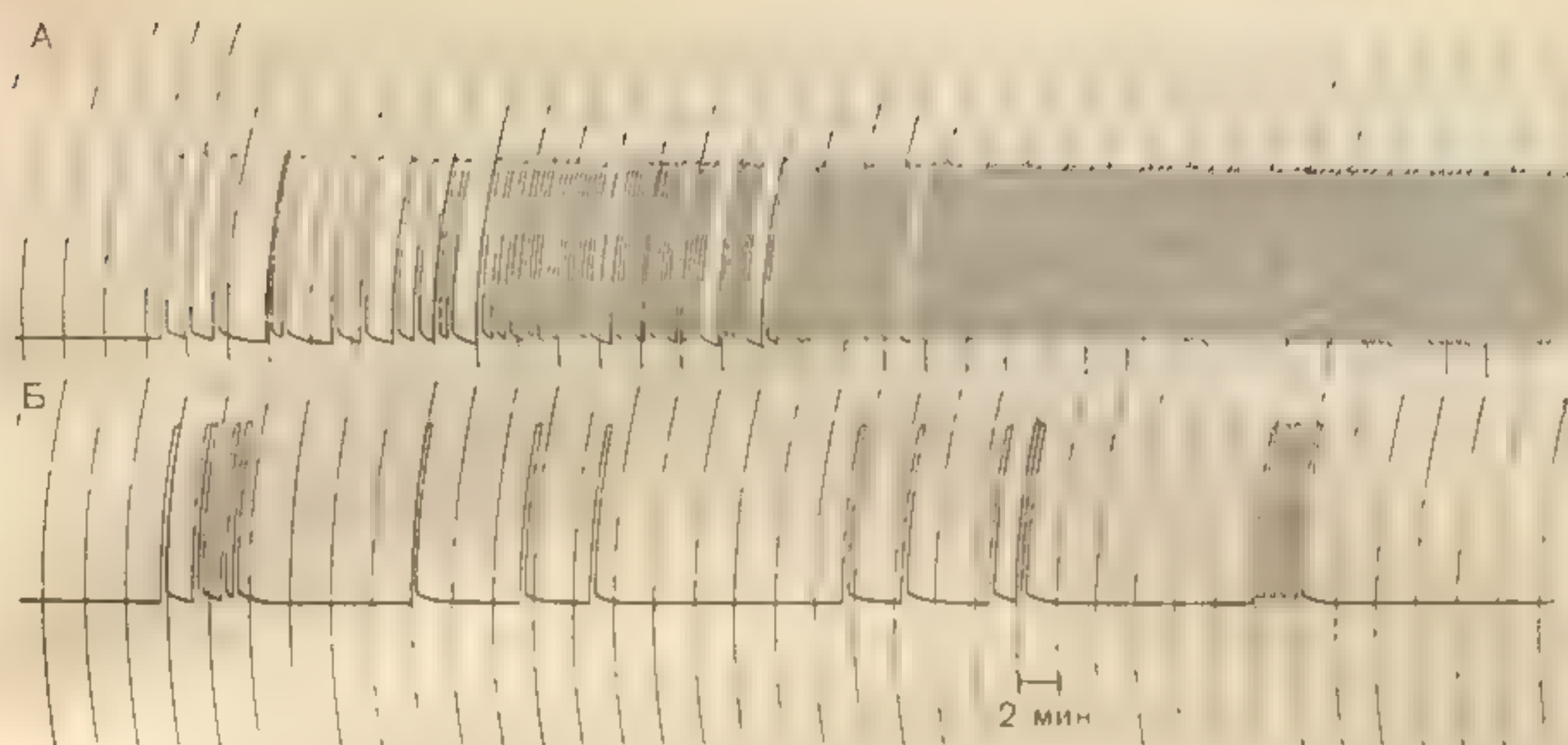


Рис. 4. Характер реакции внутривенного СВ фенамина у крысы 10 (А) и крысы 9 (Б).

вивалась ярко выраженная стереотипия (обнюхивание, оглядывание, своеобразная поза — положение сидя на крестце). Важно, что в первых опытах, несмотря на стереотипию, животное продолжало РВС, и суммарная доза доходила до 5 мг/кг в 1 ч. В последующем после достижения стереотипии РВС прекращалась. Стереотипные движения могли наблюдаться и у остальных крыс во второй половине часового опыта.

Паттерн РВС для крыс 10 и 9 представлен на рис. 4. У крысы 10, как уже отмечалось, СВ носило «неконтролируемый» характер и сопровождалось общеповеденческой активацией. У остальных крыс за период наблюдения паттерн РВС оставался однотипным. В начале опыта самоинъекции сопровождалась отчетливым поведенческим возбуждением с горизонтальной, вертикальной активностью, отряхиванием, а в последующем периоды активной реакции чередовались с периодами сравнительного покоя. Во время этих «перерывов» у крыс отмечалось сравнительно малоактивное поведение, чередующееся с периодами активной исследовательской реакции и иногда слабовыраженной стереотипией. Очередному СВ обычно предшествовала «вспышка» ориентировочно-исследовательских реакций. Активное двигательное возбуждение сопровождало РВС обычно в начале опыта при первых 4—5 инъекциях. В последнем опыте крысам 6 и 11 предоставлялась возможность находиться в камере в течение 3 ч. В конце 2-го часа у обеих крыс возникла «вспышка» активного СВ (34 и 28 самоинфузий), вслед за которой развивалась активная стереотипия.

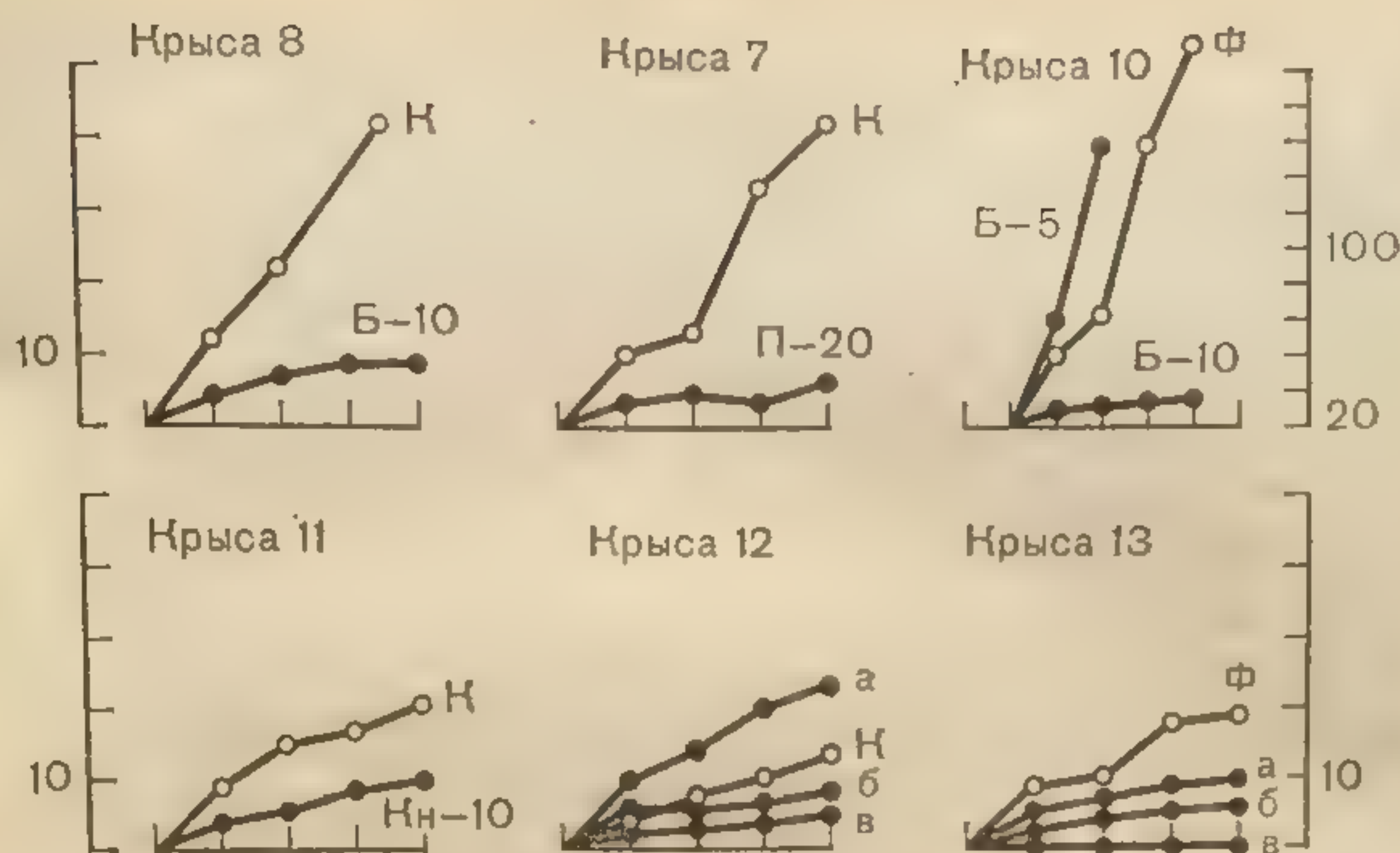


Рис. 5. Кумулятивные кривые числа СВ кокаина (Ки) или фенамина (Ф) при введении фармакологических препаратов и замене на изотонический раствор натрия хлорида.

По оси ординат — число СВ. Горизонтальная ось — время опыта (каждое деление — 15 мин). Б-5 и Б-10 — реакция на фоне действия бутироксана (5 и 10 мг/кг); П-20 — то же на фоне пирроксана (20 мг/кг); Ки-10 — то же на фоне кокаина (10 мг/кг); а, б, в — соответственно 1, 2 и 3-й опыты после замены кокаина или фенамина на изотонический раствор; К — контроль.

как было отчетливо видно по поведению животного, не приводила к характерному начальному возбуждающему действию на поведение. Предварительное введение кокаина и фенамина уменьшало как число самоинъекций, так и потребляемую дозу. При замене наркотика изотоническим раствором натрия хлорида РВС угасала, причем в начале (1-й опыт) число СВ могло возрасть.

Таким образом, результаты опытов с пирроксаном и бутироксаном выявили уменьшение подкрепляющих эффектов кокаина и фенамина, что доказывается дозозависимой двухфазностью («гиногедоническая» и «ангедоническая» фазы) их влияния на РВС. Учитывая данные об α -адреноблокирующем действии пирроксана, можно сделать вывод об участии соответствующих КХА-ергических систем мозга в реализации первично-подкрепляющего эффекта препаратов. Действительно, кокаин и фенамин рассматриваются в настоящее время как не прямые агонисты адренергической системы, влияющие на высвобождение и пресинаптический обратный захват КХА [Heikkila R. E. et al., 1975; Patrick R. H. et al., 1975; Moore K. E., 1978]. Подкрепляющие эффекты кокаина и фенамина уменьшаются при нарушении синтеза КХА α -метилпаратирозинном;

антагонисты дофаминовых рецепторов вызывают такие же изменения РВС психостимуляторов, к каким приводит снижение разовой дозы наркотика [Pickens R. et al., 1978]. В определенном диапазоне доз «типичные» (хлорпромазин, пимозид, галоперидол) и «атипичные» (сульпирид, тиоридазин, метоклопрамид) нейролептики вызывают усиление РВС кокаина, что предлагается даже в качестве скринингового метода для отбора антипсихотических средств [Roberts D. C. S., Vickers G., 1984]. В РВС психомоторных стимуляторов особая роль отводится прилежащему ядру перегородки. Так, разрушение этой структуры 6-оксидофамином в большей степени нарушает РВС кокаина, чем ДАМ [Pettit H. O. et al., 1984]. Крысы производят РВС амфетамина непосредственно в область п. accumbens [Hoebel B. G. et al., 1983]. РВС кокаина нарушается также после химической деструкции ядер вентральной покрышки, являющихся источником дофаминергических проекций [Roberts D. C. S., Koob G., 1982].

В опытах И. В. Марусова исследовали подкрепляющие эффекты кокаина в концентрациях 0,1—0,4% в условиях более продолжительного эксперимента (4—5 ч). В таком варианте опыта частота нажатий на педаль находилась в обратной зависимости от концентрации раствора наркотика, т. е. его разовой дозы (рис. 6). Интересно, что суммарная доза кокаина за сеанс СВ поддерживалась у каждого животного на относительно стабильном уровне, независимо от дозы на каждую инъекцию. В соответствии с этим и двигательная активность, коррелирующая с уровнем интоксикации при использовании различных доз при однократном введении, существенно не изменялась (см. рис. 6).

Поведение животных во время РВС характеризовалось наличием элементов стереотипного возбуждения. При этом у разных животных преобладала одна из двух форм стереотипий: локомоторная стереотипия, которая характеризовалась непрерывными перемещениями животных по экспериментальной камере и высоким показателем двигательной активности (автоматическая регистрация параллельно с РВС), и стереотипия, характеризующаяся постоянным обнюхиванием и лизанием одной части камеры при низком показателе локомоции. Несмотря на наличие явлений стереотипного возбуждения число нажатий на педаль № 2 (контрольная педаль, служившая для выявления случайных реакций и замыкание контактов которой

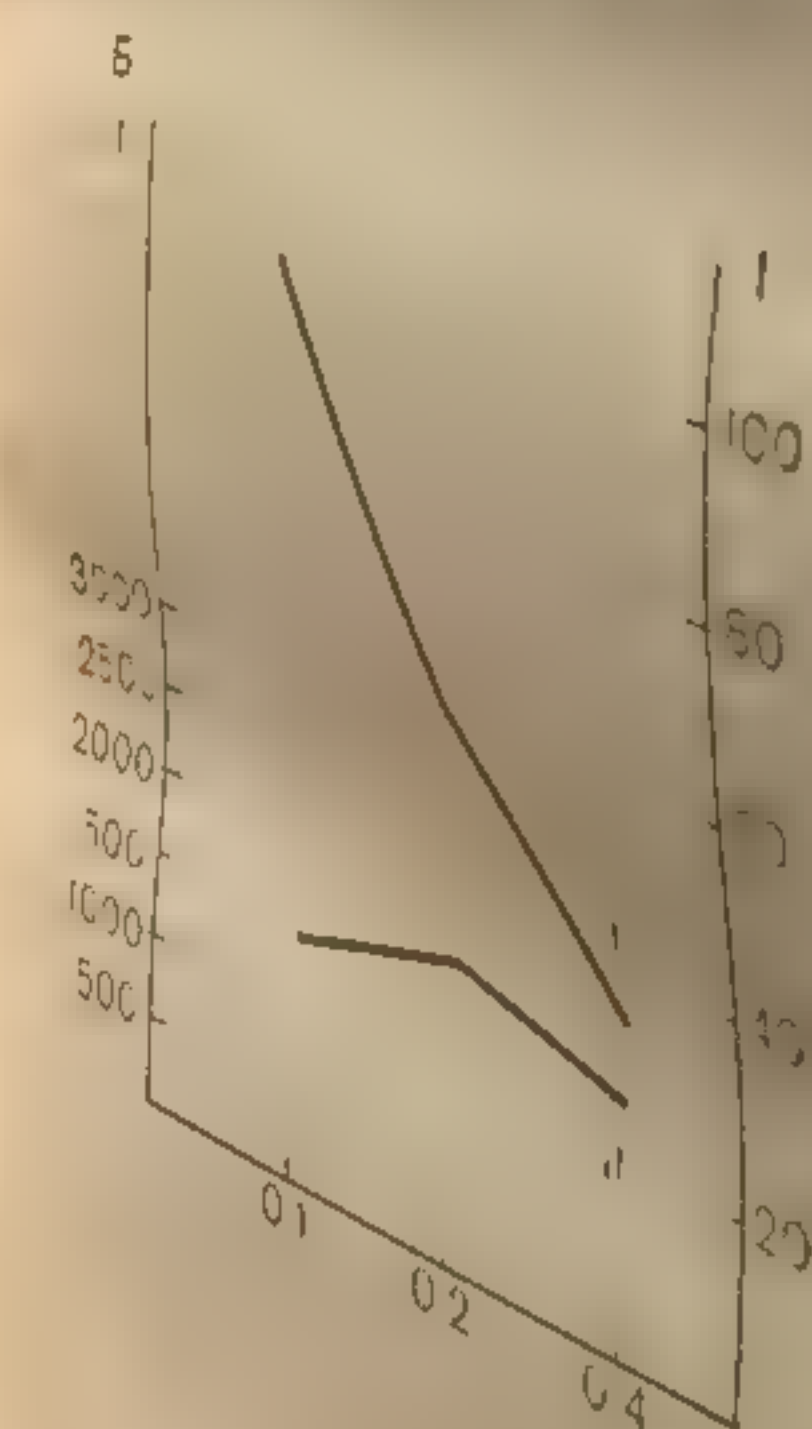
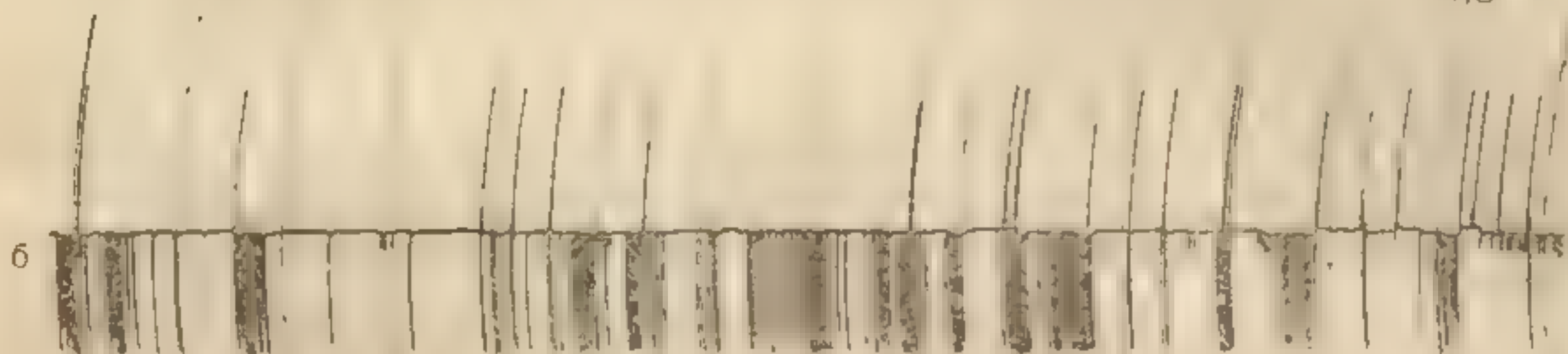


рис. 6. Скорость движения (по оси ординат) и количество нажатий на педаль № 2 (по оси абсцисс) в зависимости от концентрации раствора кокаина (0,1—0,4%). Скорость движения (по оси ординат) и количество нажатий на педаль № 2 (по оси абсцисс) в зависимости от концентрации раствора кокаина (0,1—0,4%). Скорость движения (по оси ординат) и количество нажатий на педаль № 2 (по оси абсцисс) в зависимости от концентрации раствора кокаина (0,1—0,4%).



118



64

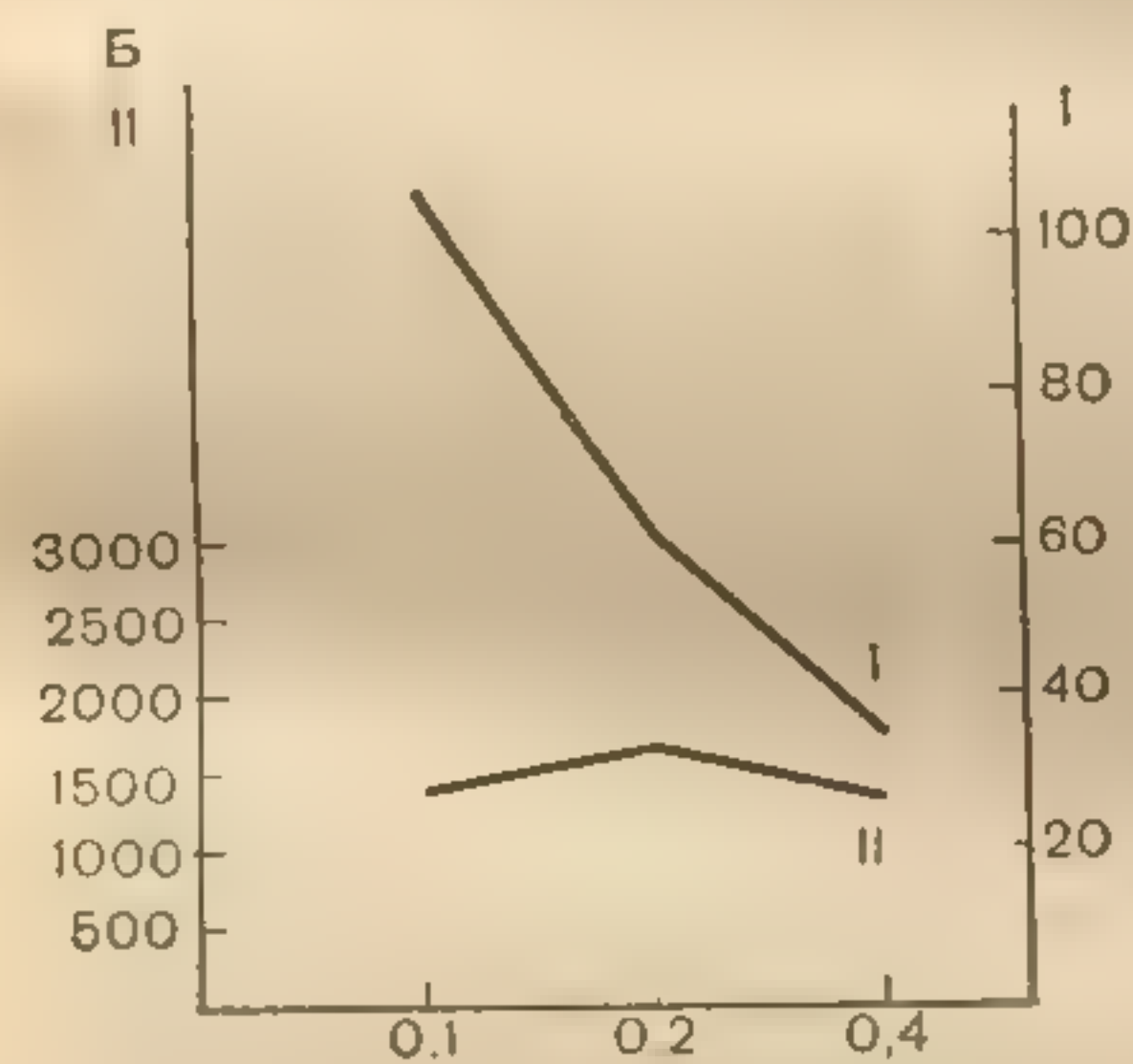


Рис. 6. РВС кокаина.

А — зависимость частоты СВ от однократной дозы кокаина (крыса 3). Самоинъекции соответствуют отклонению пера самописца вверх. Отклонения пера самописца вниз регистрируют горизонтальные перемещения животных. Цифры над записями — число СВ за

сеанс (4 ч). Скорость движения диаграммной ленты — 0,01 мм/с; а — 0,1% раствор; б — 0,2% раствор; в — 0,4% раствор; Б — зависимость между концентрацией раствора кокаина, числом СВ (I) и локомоторной активностью (II) (крыса 6). По оси абсцисс — концентрация раствора, проценты; по оси ординат (справа) — число СВ и двигательная активность (слева).

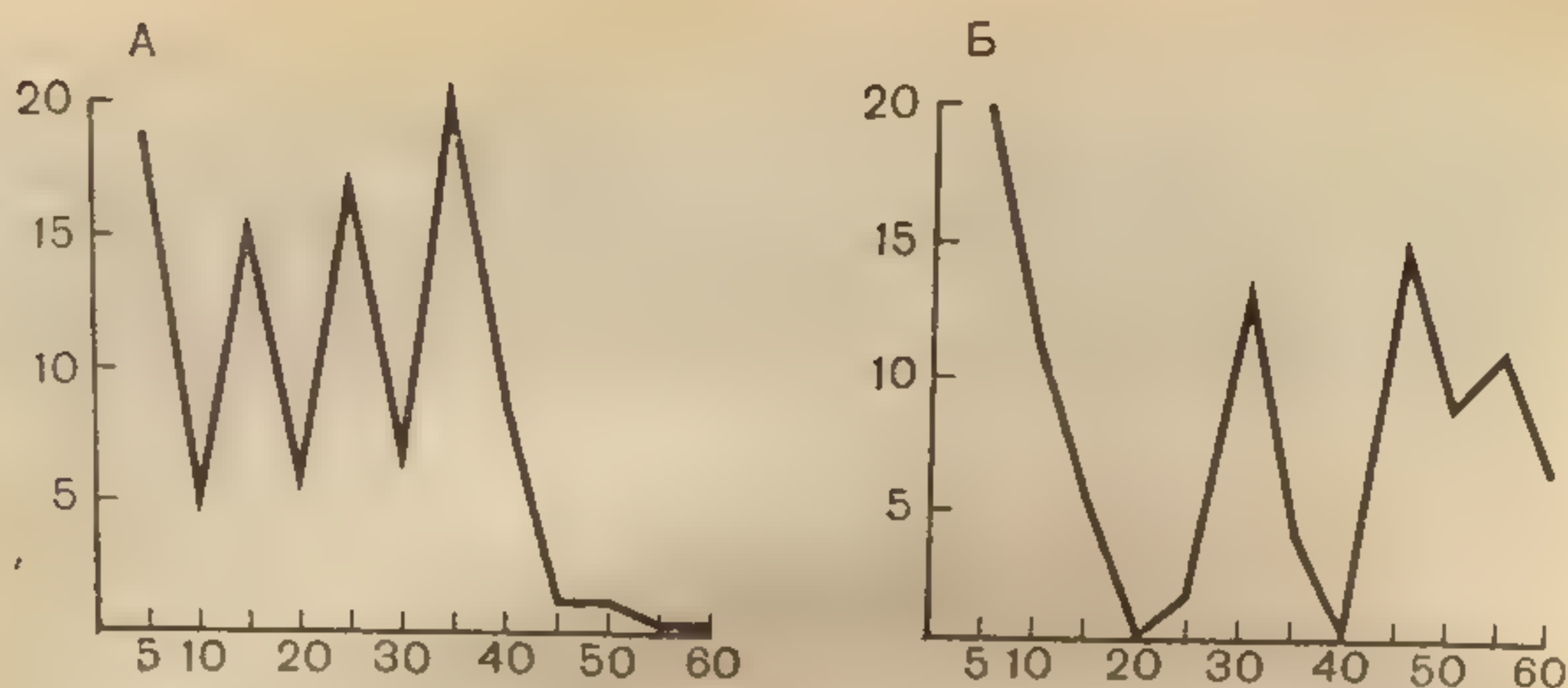


Рис. 7. Распределение числа СВ кокаина в течение часового опыта (крыса 8).

А — 0,2% раствор кокаина; Б — 0,4% раствор кокаина. По оси ординат — число СВ (за каждые 5 мин часового опыта); по оси абсцисс — время регистрации показателя, минуты.

не включало инъектор) в большинстве опытов практически равнялось нулю.

Распределение числа самоинъекций за время опытов характеризовалось, как правило, волнообразным чередованием периодов «активной работы» животных и «пауз» между самоинъекциями. На рис. 7 приведено распределение числа самоинъекций в течение 1 ч.

Как видно на рис. 7, повышение однократной дозы кокаина приводило к увеличению интервалов между периодами активного СВ и «пауз» между ними. Так, при использовании 0,2% раствора препарата эта периодичность составляла 5—10 мин, в то время как при использовании 0,4% раствора появляются «паузы» на 15—20 мин. Выявленная временная закономерность согласуется с данными о непродолжительном времени действия кокаина при системном введении. Возможно, что наблюдаемая периодичность возникновения периодов «активной работы» и «пауз» между вспышками самоинъекций отражает динамику концентрации препарата в крови животных. В таком случае частота реакции СВ на протяжении опыта периодически изменяется животными для поддержания стабильной концентрации в крови, и, следовательно, постоянного фармакологического эффекта. Эти данные согласуются с предложением, впервые высказанным R. A. Yokel и R. Pickens (1974) при изучении РВС амфетамина.

На рис. 8 представлены интервалы между реакциями нажатий на педаль при СВ кокаина с различными концентрациями раствора. Как видно из рисунка, повышение

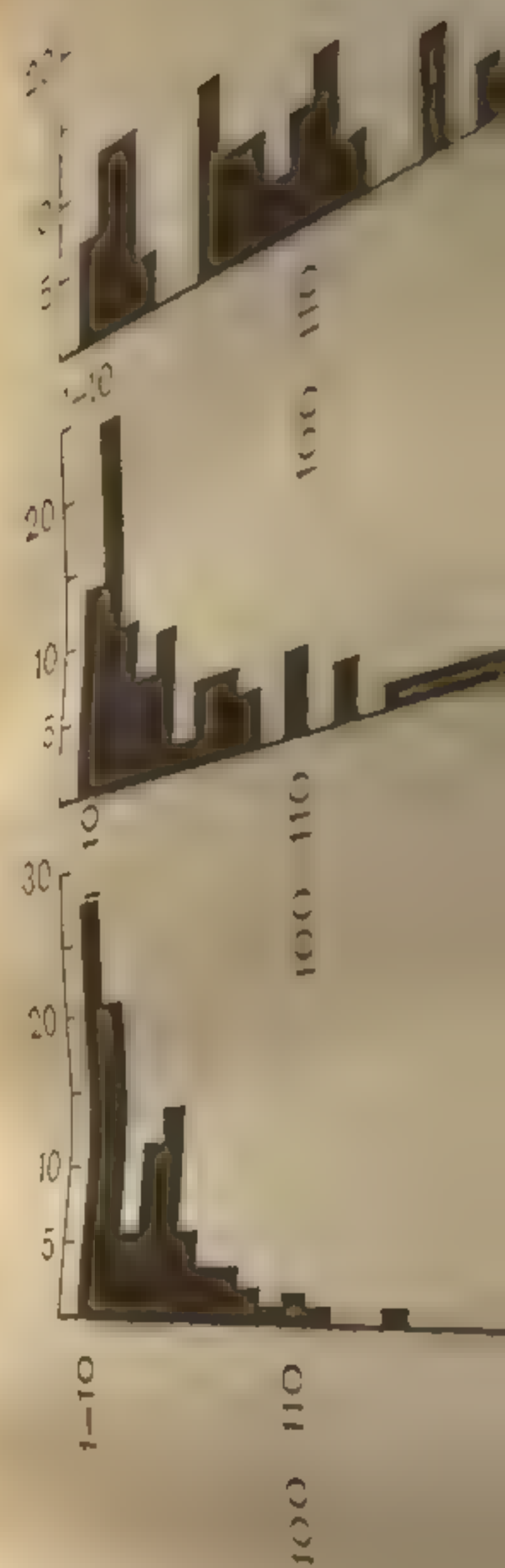


Рис. 8. Распределение интервалов между реакциями на педаль при СВ разных концентраций кокаина. По оси абсцисс — интервалы между реакциями, мин; по оси ординат — частота интервалов, процент. А — 0,4%, Б — 0,2%, В — 0,1% кокаина. Длительность опыта 1 ч.

однократной дозы препарата приводит к появлению более длительных интервалов. Обращает на себя внимание (с положительной асимметрией) распределение между реакциями при СВ кокаина. При этом СВ кокаина 0,1% (концентрация раствора 0,1%) вызывает наибольшее число реакций, а видно из рис. 8, в этом случае тенденция отмечена при анализе интервалов между реакциями РВС в реальном времени с

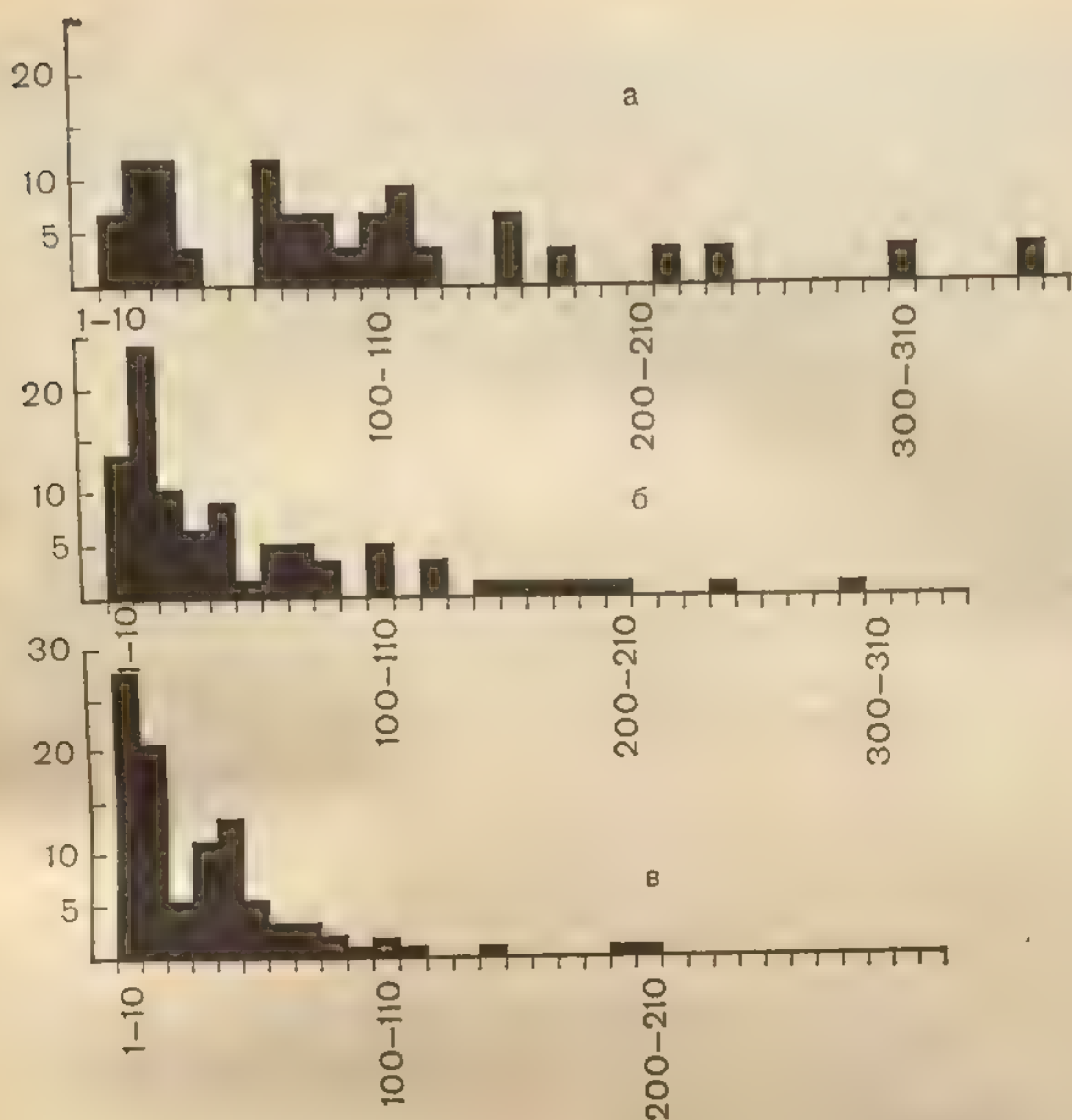


Рис. 8. Распределение интервалов между нажатиями на педаль при СВ разных концентраций кокаина (крыса 6).

По оси абсцисс — интервалы между нажатиями, секунды. По оси ординат — частота интервалов, проценты. Растворы кокаина 0,4% (а), 0,2% (б) и 0,1% (в). Длительность опыта 1 ч.

однократной дозы препарата приводило к увеличению частоты появлений более длительных интервалов между реакциями. Обращает на себя внимание асимметричное (с положительной асимметрией) распределение интервалов между реакциями при СВ 0,2 и 0,1% растворов кокаина. При этом СВ кокаина в наименьшей разовой дозе (концентрация раствора 0,1%) характеризовалось наибольшим числом реакций, а распределение интервалов между нажатиями носило бимодальный характер. Как видно из рис. 8, в этом случае наблюдается два модальных класса интервалов: 1—10 с и 40—50 с. Такая же тенденция отмечена при анализе распределения интервалов между СВ 0,2% раствора. При анализе динамики РВС в реальном времени создается впечатление, что в

данном случае интервалы между СВ представляют неоднородную статистическую совокупность, при этом короткие (1—10 с) паузы между нажатиями отражают процесс «набора» требуемой (оптимальной) дозы фармакологического препарата, в то время как длительные (40—50 с и более) паузы связаны с психофизиологическим состоянием «насыщения» животного фармакологическим веществом (поддержание концентрации).

Очевидно, фармакологические факторы играют немаловажную роль во временной организации РВС. Предварительные результаты исследований, выполненных И. В. Марусовым и М. О. Мхеидзе, показывают, что выраженность фармакологического эффекта кокаина зависит от активности и изоферментного спектра бутирилхолинэстеразы, принимающей участие в процессе биотрансформации наркотика.

Основным фармакологическим параметром, характеризующим РВС, является доза наркотика, потребляемая животным. Какие же индивидуальные характеристики следует учитывать при определении особенностей РВС у конкретного животного? И. В. Марусов изучал роль в РВС кокаина таких факторов, как эмоциональность животных (тест «открытого поля») и способность их к обучению. До начала опытов с РВС у крыс определяли следующие показатели:

1. Эффективность кокаина как психомоторного стимулятора в дозах 5; 10; 20 мг/кг в автоматизированном актометре, где в течение 90 мин регистрировали горизонтальную (число локомоций) и вертикальную (подъемы на задние лапы) активность крыс. Факторами, использованными в дальнейшем для анализа, являлись увеличение (в процентах по сравнению с контролем) горизонтальной активности (факторы 2, 3, 4 для доз 5; 10; 20 мг/кг соответственно) и вертикальной активности (факторы 5, 6, 7 для доз 5; 10; 20 мг/кг).

2. Факторы, связанные с исходной поведенческой активностью в «открытом поле»: латенция выхода из стартового отсека «открытого поля» (фактор 8), число пересеченных квадратов «открытого поля» за 3 мин опыта (фактор 9) и исследовательская активность по числу заглядываний в отверстия (фактор 10).

3. Факторы, отражающие способность крыс к обучению условным рефлексам: число дней, необходимое для выработки по стандартной программе пищедобывательного условного рефлекса на световой сигнал в Т-образном

лабиринте. Фактор 11 — реакция в лабиринте. Фактор 12 — количество кокаина (фактор 13). Кроме того, для вспомогательных факторов крыс за 4 ч реакции в актометре (фактор 14) и в качестве основного параметра выбрана доза самостимуляции кокаина (фактор 15). В опытах с тесту актометрии вводили препарат непосредственно в лешные показатели опыта из 15 животных.

Коэффициенты корреляции показателями представлены

Коэффициенты корреляции параметров СВ кокаина и ин крыс *

Исходные признаки	Коэффициент корреляции	Номера признаков
1—2	—0.31	1—11
1—3	0.26	1—12
1—4	0.45	1—13
1—5	—0.54 **	1—14
1—6	—0.77 **	1—15
1—7	—0.83 **	1—16
1—8	—0.43	1—17
1—9	0.48 **	1—18
1—10	0.27	1—19

* Обозначения признаков

** Достоверные коэффициенты

Эффективность кокаина по активности по сравнению с дозой (факторы 2, 3, 4 для доз 5; 10; 20 мг/кг соответственно) и вертикальной активности (факторы 5, 6, 7 для доз 5; 10; 20 мг/кг соответственно) может свидетельствовать о чувствительности

лабиринте (фактор 11), оперантной пищедобывательной реакции в камере Скиннера (фактор 12), и число дней, необходимое для стабилизации показателей реакции СВ кокаина (фактор 13).

Кроме того, для анализа использовали следующие вспомогательные показатели: локомоторную активность крыс за 4 ч реакции СВ (фактор 14); исходная вертикальная (фактор 15) и горизонтальная (фактор 17) активности в актометре; масса животных (фактор 16). В качестве основного параметра реакции СВ кокаина была выбрана доза самопотребления препарата за 4 ч опыта (фактор 1). В опытах с СВ использовали 0,2% раствор кокаина. При определении эффективности кокаина по тесту актометрии вводили внутривенно 0,3—0,5 мл препарата непосредственно перед опытом. Все перечисленные показатели определяли на одной и той же группе из 15 животных.

Коэффициенты корреляции рангов между изученными показателями представлены в табл. 4. Поведенческая эф-

Таблица 4

Коэффициенты корреляции рангов по Спирмену между параметрами СВ кокаина и индивидуальными характеристиками крыс *

Номера признаков	Коэффициент корреляции	Номера признаков	Коэффициент корреляции	Номера признаков	Коэффициент корреляции
1—2	—0,31	1—11	0,54 **	4—17	—0,25
1—3	0,26	1—12	0,16	5—15	—0,35
1—4	0,45	1—13	—0,7 **	6—15	—0,27
1—5	—0,54 **	1—14	—0,57 **	7—15	—0,27
1—6	—0,77 **	1—16	—0,37	5—16	—0,59 **
1—7	—0,83 **	11—12	0,53 **	6—16	—0,34
1—8	—0,43	12—13	0,1	7—16	—0,34
1—9	0,48 **	2—17	—0,47 **	17—15	0,15
1—10	0,27	3—17	—0,61 **	15—9	0,2

* Обозначения признаков даны в тексте.

** Достоверные коэффициенты корреляции рангов ($p < 0,05$).

Эффективность кокаина по показателю прироста вертикальной активности по сравнению с контролем при введении различных доз (факторы 5, 6, 7) отрицательно коррелировала с дозой самопотребления (фактор 1). Полученный результат может свидетельствовать о том, что предпочитаемая доза кокаина в ситуации СВ определяется индивидуальной чувствительностью животных к данному ве-

шеству. При этом возможно выделение двух различных по чувствительности групп крыс. Соотношение доз самопотребления кокаина у животных этих групп составляло 1:2,04 (соответственно 40 и 81,6 мг/кг за 4 ч опыта). Доза самопотребления кокаина отрицательно коррелировала с числом дней, необходимым для стабилизации реакции СВ препарата (фактор 13), что также указывает на существование взаимосвязи между индивидуальной поведенческой эффективностью препарата и характеристиками реакции СВ.

Обращает на себя внимание отсутствие значимых корреляций между потребляемой дозой кокаина, с одной стороны, и факторами обучаемости по условнорефлекторным методикам (факторы 11 и 12), с другой. Таким образом, скорость образования условнорефлекторных связей, по видимому, не играет существенной роли в определении основных характеристик процесса СВ кокаина.

Показатели поведенческого реагирования животных в ситуации «открытого поля» не коррелировали с предпочитаемой дозой СВ. Следовательно, эмоциональная реактивность крыс, определяемая в этом тесте, не является признаком, позволяющим предсказывать тип реагирования на кокаин в ситуации СВ.

При анализе взаимосвязи «фактора поведенческой эффективности» кокаина (фактор 5, доза 5 мг/кг) с массой животных была выявлена средняя степень отрицательной корреляционной связи (коэффициент корреляции рангов $-0,59$ при $p < 0,05$). При увеличении дозы кокаина до 10 и 20 мг/кг корреляционная связь между «факторами эффективности» препарата по тесту актометрии (факторы 6 и 7), с одной стороны, и массой животных, с другой — становится низкой и статистически не достоверной. Следовательно, животные с разной массой неодинаково чувствительны к стимулирующему эффекту малых доз препарата. Известно, что различное относительное содержание жировой ткани существенно влияет на фармакокинетику липофильных соединений [Соловьев В. Н. и др., 1980]. Исходя из этого зависимость эффекта липотропного кокаина от массы животных может быть обусловлена накоплением вещества в тканях с более высоким содержанием жира. При этом в силу эффекта перераспределения его концентрация в крови и мозге может снижаться.

Таким образом, доза самопотребления кокаина как один из параметров подкрепляющего действия характеризуется высокой индивидуальной вариабельностью и мо-

жет обр...
тельность...
ных или...
эмоциональ...
крытое поле...
зы самовведен...

Самовведение депрессан...

Наибольший интерес из...

ставляет этанол. Макси...

менте на животных, возм...

на его развитие, и возм...

и терапии посвящено боль...

направленная и всесторон...

ских и поведенческих асп...

голизма в нашей стране в...

бенно активно в Институ...

Всесоюзном научном цент...

лем наркологии, Институ...

АМН СССР и др. Как пра...

пользуются модели оральн...

лочном» и подобном ему те...

голя занимает довольно с...

сложности, видимо, играю...

В наших опытах РВС...

замены пищевого подкреп...

препарата в дозе 0,02—0,...

20—30% раствора). Отмеч...

замещения инструменталь...

фузей: стабильная реакц...

реакции (соответственно...

животных).

У части крыс (рис. 9)

этанол, наблюдался ха...

«вспышка» инъекций в п...

юшей более замедленной

зы, которые животные по...

составляли 0,5—1 мл/гг.

такое СВ носило характе...

ния, когда животное не п...

интоксикации, а повторн...

основном необходимостью...

впрынуемого вещества. У

«алкоголиком» во второ...

4 Заг. № 1039

жет определяться различной фармакологической чувствительностью крыс к этому веществу. Обучаемость животных или скорость выработки условных рефлексов, а также эмоциональная реактивность, определяемая в тесте «открытое поле» не являются ведущими детерминантами дозы самовведения кокаина.

Самовведение депрессантов ЦНС

Наибольший интерес из всех депрессантов, конечно, представляет этанол. Моделированию алкоголизма в эксперименте на животных, исследованию факторов, влияющих на его развитие, и возможностей фармакопрофилактики и терапии посвящено большое число исследований. Целе-направленная и всесторонняя разработка фармакологических и поведенческих аспектов экспериментального алкоголизма в нашей стране ведется в ряде учреждений, особенно активно в Институте фармакологии АМН СССР, Всесоюзном научном центре медико-биологических проблем наркологии, Институте экспериментальной медицины АМН СССР и др. Как правило, в этих исследованиях используются модели орального самовведения в «двухбутылочном» и подобном ему тестах. РВС в исследовании алкоголя занимает довольно скромное место, и методические сложности, видимо, играют в этом не главную роль.

В наших опытах РВС этанола исследовалась в форме замены пищевого подкрепления внутривенной инъекцией препарата в дозе 0,02—0,03 мл/кг за инъекцию (0,2 мл 20—30% раствора). Отмечалось три варианта в динамике замещения инструментальной реакции внутривенной инфузией: стабильная реакция, нестабильное СВ и угасание реакции (соответственно 9, 4 и 5 из 16 исследованных животных).

У части крыс (рис. 9), которые ранее не потребляли этанола, наблюдался характерный паттерн реакции: «вспышка» инъекций в первые 15 мин опыта с последующей более замедленной и регулярной активностью. Дозы, которые животные потребляли за 1—2-часовой опыт, составляли 0,5—1 мл/кг. Создавалось впечатление, что такое СВ носило характер «контролируемого» потребления, когда животное не превышало определенного уровня интоксикации, а повторные инъекции обуславливались в основном необходимостью восполнения дефицита элиминированного вещества. У одной из крыс, которая являлась «алкоголиком» во втором поколении (предпочитала ал-

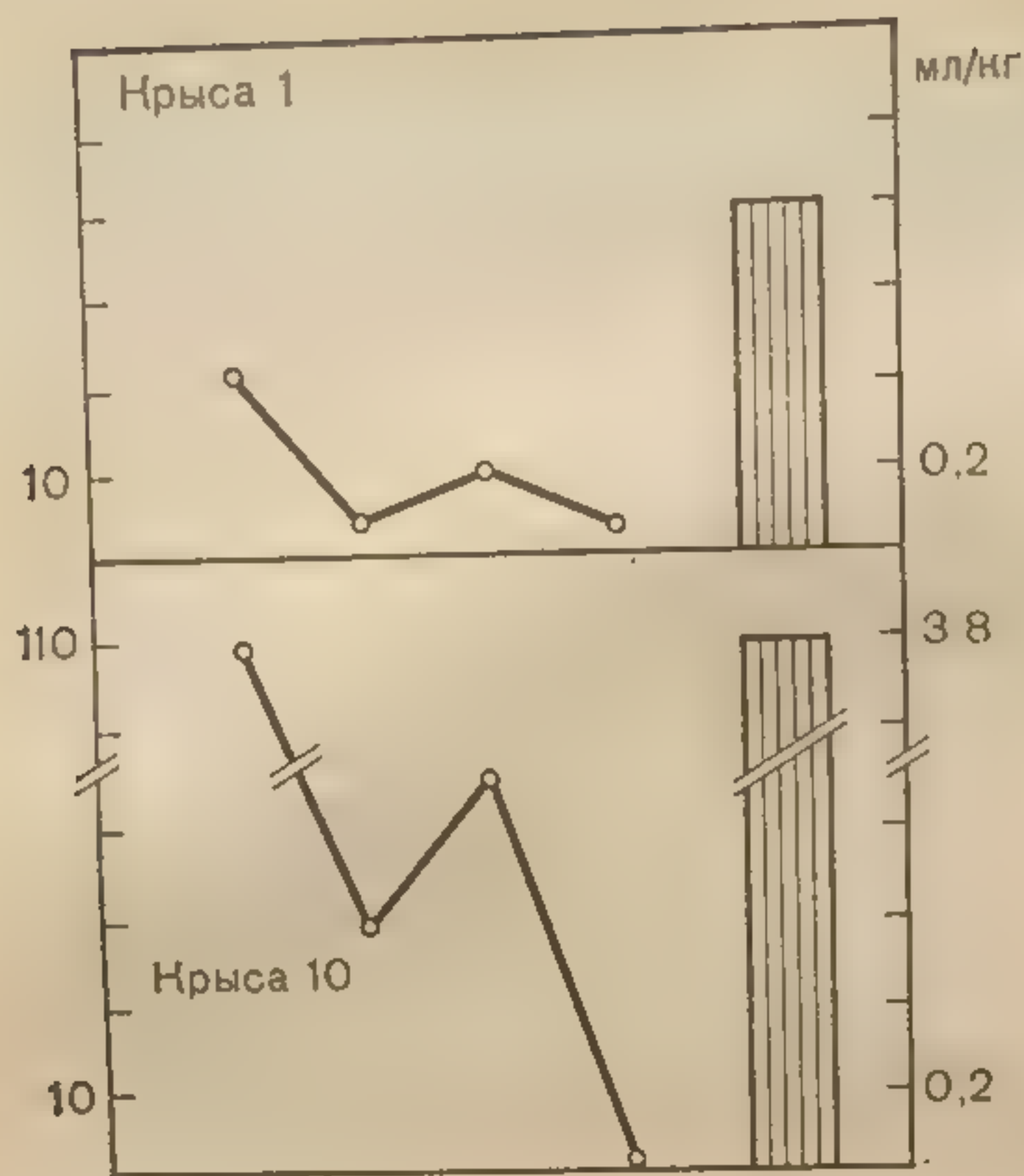


Рис. 9. РВС этанола.

По оси ординат — число СВ (левая ось) и доза этанола (правая ось). Кривые обозначают число СВ по 15-минутным сегментам часового опыта; столбики — суммарная доза препарата за опыт.

коголь в ситуации свободного выбора) было обнаружено «неконтролируемое» потребление (см. рис. 9), при этом животное производило инъекции до развития наркотического состояния.

Крысы, использованные в опытах с РВС, содержались в хороших условиях без каких-либо стрессовых воздействий, кроме одиночного размещения. Исходя из этого развитие навыка самоинъекций может быть обусловлено только первично-подкрепляющими свойствами этанола. Причины сравнительно низкого «выхода» реакций (56%) не совсем ясны. Помимо факторов способности к оперантному обучению, возможных особенностей метаболизма или повышенной чувствительности к этанолу может иметь значение и то, что вещество по-разному влияет у этих крыс на систему «награды». Так, 2 крысам со стабильной РВС в последующем вживляли электроды в латеральный гипоталамус и сравнивали влияние на реакцию самораздражения тест-дозы этанола на 2 таких же крыс, не поддерживающих СВ. У обеих крыс препарат активировал самостимуляцию соответственно на 30 и 67%, тогда как у животных альтернативной группы активации не было, а у 1 крысы реакция даже тормозилась.

R. I. Collins и соавт. (1984) в опытах на крысах при постоянном доступе к этанолу не наблюдали выработки РВС в широком диапазоне разовых доз (0,10—320 мг/кг)

и концентраций (0,2—40%). Таким образом, как и в опытах с психостимуляторами, предложенный нами метод оказался более чувствительным в выявлении подкрепляющего эффекта этанола. J. D. Siden и J. Le Magnen (1982) отмечают, что этанол не является достаточно сильным подкрепляющим агентом для выработки РВС у крыс и «награждающие» эффекты выявляются при длительных опытах, малых дозах (0,1—3 мг/кг на введение) и раздражающих концентрациях. В их опытах РВС вырабатывалась в течение 5 дней при постоянном доступе только при разовой дозе 1 мг/кг (суточное потребление — 62,5 мг/кг), но не 5 мг/кг. Авторы делают вывод о низком аверсивном пороге этанола, находящемся в диапазоне доз более низком, чем вызывающие видимую алкогольную интоксикацию.

Более устойчива РВС у крыс с физической зависимостью от этанола. Такие животные демонстрируют РВС 20% раствора и потребляют за сутки 7—13 г/кг вещества [Numan R., 1981], причем интактные крысы избегают этанол в такой же ситуации опыта. Интересно, что «подкрепляющая ценность» этанола на высоте «синдрома отмены» (через 12 ч) значительно выше, чем после его угасания [Trarold M. A., Sullivan H. L., 1979]. В отличие от крыс обезьяны более охотно потребляют этанол в ситуации РВС без предварительной выработки физической зависимости [Pickens R. et al., 1978].

Таким образом, в опытах на крысах этанол обладает амбивалентными свойствами («награждающими» и аверсивными), индивидуальный баланс которых, видимо, и определяет судьбу РВС у конкретного животного. Возможно, что при физической зависимости аверсивные свойства этанола могут извращаться и сменяться предпочтением [Le Magnen J. et al., 1980]. Видимо, неслучайно, что для формирования предпочтения этанола при исследованиях орального его потребления требуется многонедельная и даже многомесячная алкогольная экспозиция.

Модель внутривенного СВ в варианте, изложенном выше, может представить интерес и для оценки фармакологических воздействий на потребление этанола. Так, пироксан в дозах 5 и 10 мг/кг оказывал двухфазное влияние на РВС этанола. На фоне действия препарата в дозе 5 мг/кг потребление этанола возрастало, однако после дозы 10 мг/кг самоинъекции угасали. Анализ этих сдвигов иллюстрирует два варианта антиалкогольного действия. В первом случае имеется частичная «десенситизация»,

при которой подкрепляющие свойства наркотика понижены, но еще сохранены. Аналогичные сдвиги можно наблюдать при понижении концентрации и разовой дозы препарата. При увеличении дозы пирроксана эффект «гипогедонии» сменяется типичной ангедонией — кратковременная вспышка активности с последующим угасанием. Подкрепляющий эффект блокирован из-за действия антагониста, и РВС угасает. Эффект аналогичен отмене подкрепления. Подтвердились на этой модели и «антинаградные» эффекты карбидина и лития хлорида при подкреплении РВС этанолом. Карбидин (10 мг/кг) вызывал затухание СВ при курсовом применении. Фазы «гипогедонии» и «ангедонии» прослеживались при курсовом введении лития хлорида, когда потребление этанола в ранней фазе курса возрастало, а затем снижалось.

Барбитураты также относятся к препаратам, поддерживающим СВ. Пентобарбитал (разовая доза 3—5 мг/кг) в условиях постоянного доступа способствовал выработке РВС у обезьян в течение нескольких недель, причем иногда животные доводили себя до наркотического состояния [Pickens R. et al., 1978]. У крыс с предварительно выработанной физической зависимостью от пентобарбитала РВС носит регулярный характер. Этот же препарат при разовых дозах 1—3,2 мг/кг эффективен в инициации РВС у интактных крыс [Collins R. J. et al., 1984]. Пентобарбитал (0,25—4 мг/кг на инъекцию), барбитал (0,625—10 мг/кг), амобарбитал (0,25—4 мг/кг), тиопентал (0,5—4 мг/кг), метогекситал (0,125—2 мг/кг) способствуют развитию РВС у обезьян без физической зависимости от барбитуратов при ограниченном доступе к препарату [Pickens R. et al., 1978].

У обезьян описано СВ диазепама и хлордиазепоксида [Yanagita T., Takahashi S., 1973]. Однако выработка РВС бензодиазепинов у крыс представляется непростой задачей. И. В. Марусов при замене диазепамом кокаина и морфина не наблюдал эффекта генерализации, и РВС угасала. R. Pilotto и соавт. (1984) РВС диазепама у крыс отмечали только при дополнительной ежеминутной подкормке животных. В таких условиях крысы производили 4—15 СВ в 1 ч (уровень РВС растворителя — 2 инъекции в 1 ч) при разовых дозах препарата 0,0625—0,5 мг/кг. Без подкормки РВС диазепама не развивалась. Авторы отмечают, что использованный режим эксперимента создавал умеренный стрессовый фон, который, видимо, необходим для самопотребления транквилизатора.

Реакция внутривенного самовведения как скрининговая и аналитическая модель в фармакологии

Метод внутривенного СВ сыграл этапную роль в изучении проблемы патологического пристрастия к психоактивным средствам. До 60-х годов основное внимание в экспериментальной наркологии уделяли опиатным наркоманиям, поэтому придание официального статуса концепции «лекарственной зависимости» [Eddy N. B. et al., 1965] первоначально не создало проблем в оценке наркоманического потенциала новых морфиноподобных анальгетиков, поскольку все они вызывали физическую зависимость. Опиатный абстинентный синдром у обезьян достаточно полно имитирует аналогичное состояние у человека, поэтому способность вещества подавлять эталонный морфинный абстинентный синдром лишения после хронического введения надежно прогнозировала опасность развития зависимости от него. Были разработаны специальные программы исследований и созданы соответствующие центры (Мичиганский университет, медицинский колледж в штате Вирджиния, центр в Ленксингтоне, штат Кентукки). Аналогичным методом прогнозировали зависимость алкогольного и барбитурового типов.

Однако создание анальгетиков со свойствами агонистов-антагонистов, которые не вызывают выраженной физической зависимости и не только не подавляют, но могут даже провоцировать морфинный абстинентный синдром и тем не менее используются с немедицинскими целями, а также распространение в западных странах злоупотребления психостимуляторами, каннабисом и другими наркотическими средствами, вызывающими в основном психическую, а не физическую зависимость, отчетливо выявило ограниченность арсенала методов доклинической оценки токсикоманического потенциала психоактивных соединений. Именно методу внутривенного СВ суждено было принципиально решить проблему прогноза аддиктивного потенциала, т. е. способности вызывать пристрастие у человека, исходя из наблюдений над лабораторными животными.

В табл. 5 приведена сводка данных о нейротропных средствах, которые исследовались в опытах с РВС на двух видах животных. Представленный перечень далеко не исчерпывает список испытанных на данной модели эталонных препаратов и их производных, однако достаточно от-

Таблица 5

Первично-подкрепляющие эффекты нейрорепсихотропных средств

Группа	Вещество	Способность подкреплять РВС в опытах на	
		крысах	обезьянах
Опиатные и опиоидные агонисты	Морфин	+	+
	Кодеин	+	+
	Героин	+	+
	Пропоксифен	+	+
	Меперидин	+	+
	Этонитазеп	+	+
	Метадон	+	+
	LAAM (L-α-ацетил-метадол)	+	+
	Фентанил	+	+
Опиоидные агонисты-антагонисты и антагонисты	Леворфанол	+	+
	Азидоморфин	+	+
	Пентазоцин	+	(+), (±)
	Налбуфин	+	+
	Бупренорфин	+	+
	Бупренорфин	—	(+), (—)
	Циклазоцин	(—), (+)	—
	Кетодиклазоцин	+	—
	Этилкетодиклазоцин его D-форма	+	—
Психомоторные стимуляторы	Не определяли	Не определяли	+
	Налорфин	(+), (—)	—
	Леваллорфан	—	—
	Налоксон	—	—
	Кокаин	+	+
	Амфетамин	+	+
	Метамфетамин	+	+
	Метилфенидат	+	+
	Хлордиазепоксид	+	+
Психодепрессанты	Диазепам	(—), (+)	+
	Флюразепам	+	+
	Этанол	(—), (+)	+
	Метогекситал	+	+
	Пентобарбитал	+	+
	Фенобарбитал	—	+
	Имипрамин	—	—
	Хлорпромазин	—	—
	Галоперидол	—	—
Разные	Кетамин	(+), (—)	+
	Фенциклидин	+	+
	Никотин	+	+
	Фенитоин	—	+
	Прокаин	+	+

(+) и (—) обозначают соответственно наличие и отсутствие эффекта;

(±) — сомнительный или непостоянный эффект.

Таблица составлена по данным R. Pickens и соавт. (1973); C. E. Johanson, R. L. Balster (1978); S. R. Goldberg и соавт. (1981); A. M. Young, J. H. Woods (1981); A. M. Young и соавт. (1981); W. L. Woolverton, C. R. Schuster (1983); G. A. Young, N. Khazan (1983); N. Khazan и соавт. (1984); R. J. Collins и соавт. (1984); R. L. Balster, S. E. Lukas (1985).

четливо иллюстрирует положение о существовании определенной корреляции между способностью вещества поддерживать РВС и его аддиктивным потенциалом у человека. В последние годы выполнен ряд исследований у человека, которые подтверждают эту связь. Так, R. R. Griffiths и R. L. Balster (1979) провели сопоставление между субъективными ощущениями, которые вызывают опиоиды у героиноманов, и способностью веществ поддерживать РВС у обезьян. Оказалось, что 29 из 33 психотропных веществ вызывали морфиноподобные ощущения у людей и поддерживали РВС у обезьян.

Исследования эмоционально-позитивного эффекта наркотиков у человека проводятся в настоящее время в двух направлениях. Первое связано с интроспективными оценками, разработкой опросников и шкал, позволяющих оценить характер и степень эйфории и приятных ощущений, вызываемых фармакологическими средствами. В этих условиях подтверждается способность наркотических и некоторых психотропных соединений вызывать эмоциональные состояния [Jasinski D. R. et al., 1984]. В наибольшей степени этот эффект выражен у лиц, имеющих опыт немедицинского применения данного средства, например диазепама, δ -9-тетрагидроканнабинола, кокаина и др. [Griffiths R. R. et al., 1984; Mendelson I. H., Mello N. K., 1984]. Следует отметить, что у лиц, впервые сталкивающихся с наркотиком, могут наблюдаться дисфория и неприятные ощущения, а в целом, видимо, результирующий тимотропный эффект определяется индивидуальным балансом эмоционально-позитивных и аверсивных эффектов.

Второе направление связано с применением методов оперантного обусловливания и моделирования РВС у человека. Выполнение определенных действий испытуемыми (например, физических упражнений или работы с манипулятором) «награждается» дозой препарата или возможностью выбора лекарственного и другого подкрепления. В такой ситуации продемонстрирован подкрепляющий эффект ДАМ, каннабиса, кокаина, никотина и других веществ [Mello N. K. et al., 1981; Fishman M. W., Schuster C. R., 1982; Henningfield I. E., Goldberg S. V., 1983; Mendelson I. H., Mello N. K., 1984].

Приведенные данные указывают на достаточно высокую предиктивную ценность РВС при доклинической оценке наркологической безопасности нейропсихотропных средств. В связи с этим следует считать исследование

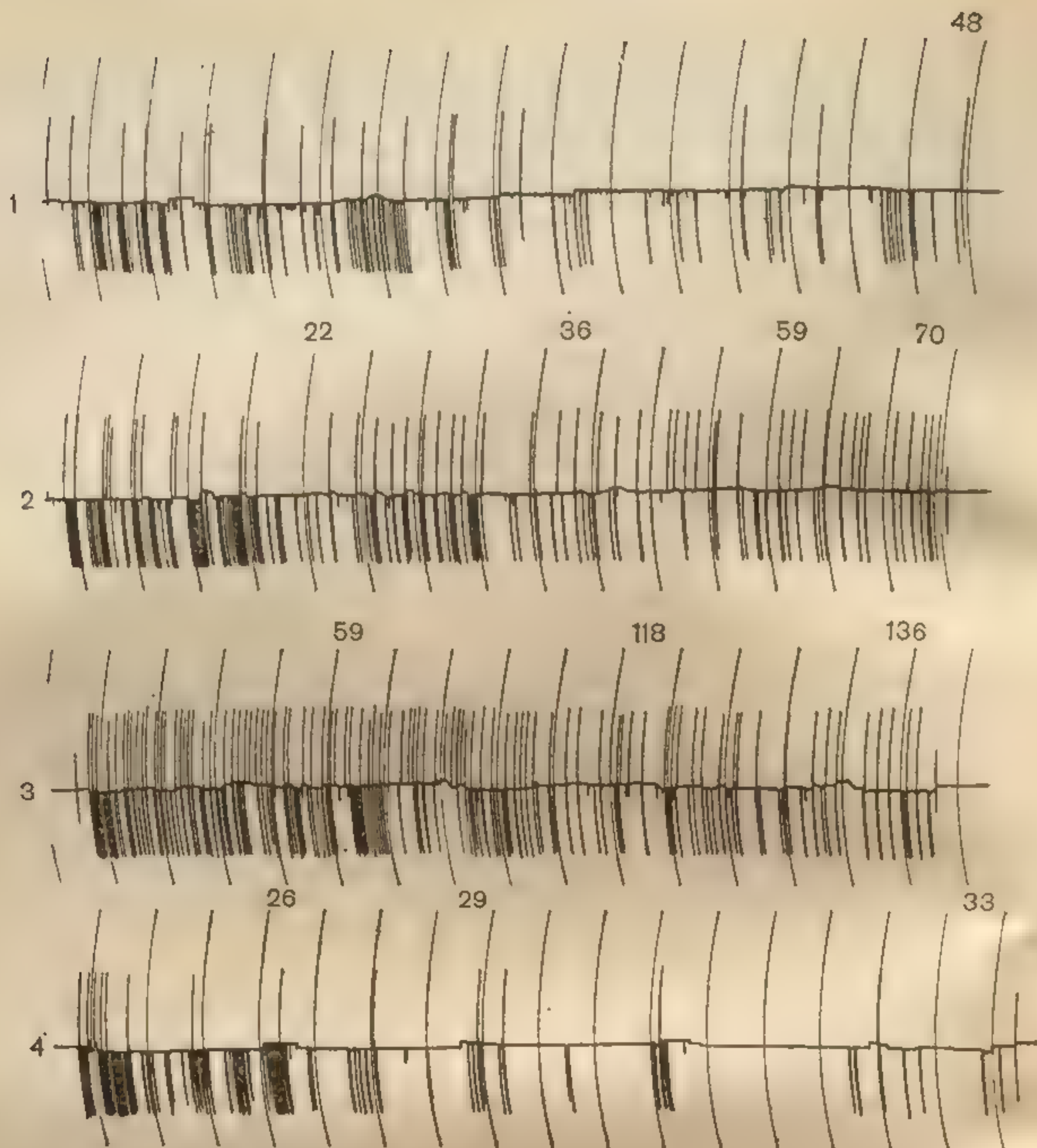


Рис. 10. СВ А-1079 крысой 4.

1, 2, 3 — дни СВ А-1079; 4 — изотонического раствора натрия хлорида. Нажатия на педаль, приводящие к СВ, соответствуют отклонению пера самописца вверх; локомоции (горизонтальные перемещения животных) — отклонение пера самописца вниз. Цифры на записях — общее число СВ.

первично-подкрепляющих эфффектов новых соединений нейротропного профиля обязательным элементом их всестороннего экспериментального исследования. Мы проводили оценку способности поддерживать РВС при применении некоторых новых и известных болеутоляющих и других препаратов путем подмены ими эталонных наркотиков морфина и кокаина.

При исследовании (И. В. Марусов) двух новых анальгетиков А-1079 и А-1080 использовали их 0,2 и 0,002% растворы соответственно, которые содержали эквианальгетические количества в сравнении с 1 мл 0,2% раствора морфина. Препараты А-1079 и А-1080 поддерживали РВС у морфинзависимых крыс (рис. 10, 11), при этом диапа-

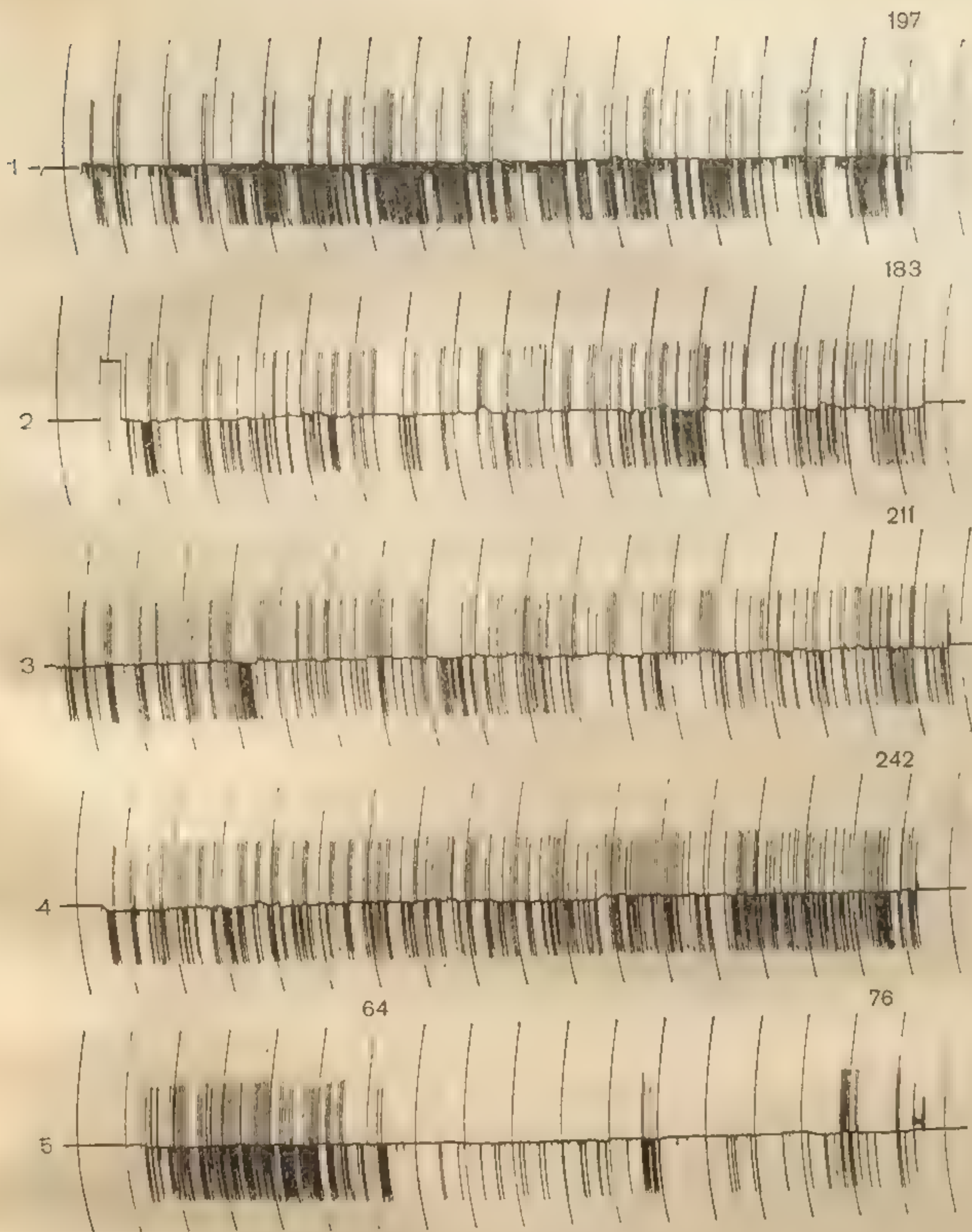


Рис. 11. СВ морфина и А-1080 крысой 14.

1 — СВ 0,2% раствора морфина; 2, 3, 4 — дни СВ 0,002% раствора А-1080; 5 — изотонического раствора натрия хлорида. Нажатия на педаль, приводящие к СВ, соответствуют отклонению пера самописца вверх; локомоции (горизонтальные перемещения животных) — отклонение пера самописца вниз. Цифры на записях — общее число СВ.

зон доз препаратов, вводимых крысам за 3 дня опыта, составил 12,0—35,6 мг/кг (А-1079) и 317—408 мкг/кг (А-1080). Поведение крыс во время РВС характеризовалось наличием элементов стереотипного возбуждения (грызение педали, лизание, «манежные» движения). Отмечались экзофтальм, напряжение хвоста. Число СВ препарата А-1079 у некоторых животных при повторных

3 опытах возрастало, что может свидетельствовать о развитии толерантности к анальгетику. На 4-е сутки опыта растворы А-1079 и А-1080 заменяли изотоническим раствором натрия хлорида, что приводило к угасанию реакции СВ; при этом были отмечены явления, характерные для абстинентного синдрома: «отряхивания мокрой собаки», повышение реактивности животных в ответ на захват рукой, двигательное возбуждение, которое отмечалось в течение 1-го часа опыта, а затем угасало. Таким образом, оба анальгетика оказались морфиноподобными не только по характеру болеутоляющего действия, но и по способности заменять морфин в опыте с РВС.

В табл. 6 приведены данные сравнительного изучения позитивно-подкрепляющих эффектов кокаина, тримекаина

Таблица 6

Число нажатий на педаль и суммарная доза кокаина, тримекаина и пиромекаина, введенного животным за 4 ч

Крыса	Изотонический раствор NaCl, число нажатий	Кокаин 0,2%			Тримекаин			Пиромекаин		
		1	2	3	0,1 %	0,2 %	0,4 %	0,1 %	0,2 %	0,4 %
3	11	153	133	193	14	29	18	13	22	11
		28,6	24,6	36,1	1,3	5,4	6,7	1,2	4,1	4,1
2	25	249	184	282	18	43	16	9	17	12
		42,4	31,3	48,0	1,5	7,3	5,4	0,7	2,9	4,0
6	26	235	162	241	17	25	10	21	27	30
		37,5	25,9	38,5	1,4	4,0	3,2	1,7	4,3	9,6
8	19	379	248	236	18	7	21	20	16	18
		55,8	36,5	34,7	1,3	1,0	6,2	1,5	2,4	5,2

Примечание. Данные по кокаину приведены за 3 дня опыта. В числителе — число нажатий на педаль; в знаменателе — суммарная доза за 4 ч опыта, мг/кг.

и пиромекаина (И. В. Марусов). Исследование проводилось на животных, предварительно обученных реакции СВ кокаина.

Тримекаин и пиромекаин в исследованных дозах не поддерживали РВС у крыс, обученных самоинъекциям кокаина. У некоторых животных при этом отмечались характерные для абстинентного синдрома отряхивания. За-

мена кокаина на растворы тримекаина и пиромекаина приводила к быстрому угасанию реакции СВ. Предварительное введение экспериментатором нескольких доз исследуемых препаратов не приводило к провоцированию СВ, признаков стереотипного возбуждения, а также выраженного эффекта при этом не отмечали. Число нажатий на педаль при исследовании тримекаина и пиромекаина было близким к этому же показателю при использовании растворителя.

Сопоставление полученных данных с результатами опытов, выполненных при подкреплении оперантной реакции раствором кокаина, позволяет сделать заключение об отсутствии у тримекаина и пиромекаина позитивно-подкрепляющих свойств, достаточных для выработки РВС.

В отдельных сериях опытов (Н. А. Паткина) исследовали первично-подкрепляющие эффекты клофелина — центрального α_2 -адренопозитивного вещества, которое в последние годы вызывает интерес не только как средство с антигипертензивным действием, но и как болеутоляющее соединение и препарат, оказавшийся полезным в лечении опиатного и других абстинентных синдромов. Проведено три серии экспериментов: 1) изучение первично-подкрепляющих эффектов клофелина у нормотензивных крыс; 2) сопоставление первично-подкрепляющих эффектов клофелина и наркотика с адренопозитивным действием кокаина; 3) изучение первично-подкрепляющих свойств клофелина у крыс со спонтанной гипертензией.

Первая серия опытов выполнена на 10 крысах массой 200—250 г с полиэтиленовыми силиконизированными катетерами, вживленными в яремную вену. Через 2—3 дня после операции животных помещали в экспериментальную камеру для выработки оперантной реакции нажатия на педаль. После выработки оперантной пищедобывательной реакции установку переводили в режим СВ. При этом каждое нажатие на педаль вызывало «срабатывание» инъектора. Объем одной инъекции составлял 21,3 мкл 0,01 или 0,005% раствор клофелина.

Во второй серии использовали 5 крыс-самцов, предварительно обученных СВ 0,2% кокаина. После стабилизации реакции СВ кокаина его раствор заменили на 0,01 или 0,005% раствор клофелина.

В третьей серии опыты выполнялись на крысах со спонтанной гипертензией Okamoto, Aoki в возрасте 12—15 нед. Для измерения артериального давления 5 животным были вживлены канюли в аорту и, кроме того, в ярем-

ную вену. В экспериментальной камере животных обучали нажимать на педаль для получения небольшой порции пищевого подкрепления. Затем пищевое подкрепление заменяли внутривенным введением 20 мкл клофелина. Клофелин вводили в концентрациях из расчета на получение за одну инъекцию дозы 0,005 мг/кг.

В дополнительных опытах на всех животных проверяли возможность различения крысами состояния, вызываемого клофелином. Животных обучали после инъекции изотонического раствора натрия хлорида получать пищу при побежке в правый рукав Т-образного лабиринта, затем после введения клофелина (0,1 мг/кг за 30 мин до опыта) крысы получали пищу в левой стороне лабиринта. Введение клофелина чередовали с инъекциями изотонического раствора натрия хлорида. В подобных условиях обучение крыс правильному выбору стороны лабиринта с пищевым подкреплением может быть получено только при возможности различения состояний, возникающих после инъекции клофелина по сравнению с исходным состоянием после инъекции изотонического раствора натрия хлорида. У каждого животного регистрировали по 10—15 побегов в день после инъекции. Определяли общее число побегов, необходимое для выработки различения препаратов и достигаемый процент правильных ответов.

В первой серии опытов после замены пищевого подкрепления внутривенным введением клофелина крысы отказывались выполнять оперантную реакцию. Для активизации животных в ряде опытов их подталкивали к педали, привлекали к пей с помощью обонятельных и вкусовых стимулов, однако несмотря на это РВС выработать не удалось.

Результаты второй серии опытов представлены в табл. 7. Реакция СВ кокаина характеризовалась выраженными явлениями стереотипного возбуждения крыс, они нажимали на педаль в течение всего периода опыта. Замена раствора кокаина на 0,01 и 0,005% растворы клофелина приводила в начальной фазе опыта к учащению реакции СВ. При этом животные в начале опыта подходили к педали, делали несколько нажатий, а затем реакция затухала. Число нажатий на педаль при СВ клофелина было близким к числу реакций при замене растворов препаратов на изотонический раствор натрия хлорида. Предварительное введение экспериментатором крысам нескольких доз клофелина не провоцировало реакцию СВ.

Примечание. В табл. 7
число побегов в день. В табл. 7
число побегов в день. В табл. 7

У крыс со спонтанной реакцией колебалось в пределах 0,005 мг/кг не вызвало реакции. После замены пищевого подкрепления клофелином животные так же, как и при кокаине, отказывались выполнять оперантную реакцию СВ. Доза клофелина в 0,01 до 0,26 мг/кг и спонтанная реакция животных на педаль и оперантная реакция экспериментатором были так же, как и при кокаине. Всплески активности, агрессивные реакции, попытки избежать наказания, агрессивные реакции, попытки избежать наказания, агрессивные реакции, попытки избежать наказания.

Таблица 7

Число нажатий на педаль и суммарная доза кокаина
и клофелина за 4 ч РСВ

Животное	Изотониче- ский раствор NaCl	Кокаин 0,2%	Клофелин	
			0,01%	0,005%
4	15	149	33	7
		30	0,26	0,03
5	25	245	20	
		45	0,2	
6	10	107	16	13
		21	0,16	0,06
9	7	203	6	10
		46	0,06	0,05
10	12	130	10	3
		29	0,1	0,015

Примечание. В таблице представлены средние данные, полученные по 3 опытам. В числителе — число нажатий на педаль, в знаменателе — суммарная доза за 4 ч опыта, мг/кг.

У крыс со спонтанной гипертензией артериальное давление колебалось в пределах 160—190 мм рт. ст. Однократное внутривенное введение клофелина в дозе 0,005 мг/кг не вызвало изменения артериального давления. После замены пищевого подкрепления внутривенным введением клофелина животные со спонтанной гипертензией так же, как и нормотензивные крысы, быстрее отказывались выполнять оперантную реакцию. Суммарная доза клофелина в отдельных опытах была различной (от 0,01 до 0,26 мг/кг) и определялась случайными нажатиями животных на педаль и провоцирующими нажатиями с помощью экспериментаторов. После таких случайно полученных инъекций клофелина у животных часто отмечались попытки покинуть камеру (выпрыгивание из камеры), агрессивное поведение, т. е. крысы не только не стремились продолжить получение препарата, но и напротив, пытались избежать его.

С помощью дополнительных опытов по выявлению дискриминативных свойств клофелина необходимо было получить ответ на вопрос о способности животных разли-

чать состояния до и после введения препарата, чтобы определить обоснованность отказа от СВ.

Для выработки различения клофелина препарат вводили внутривенно в дозе 0,1 мг/кг.

В первых опытах при обучении различению животные с равной вероятностью выбирали стороны лабиринта при побежках за подкреплением. Но после повторения крысами 40 побегов за подкреплением наблюдалось 84% ($p < 0,01$) правильных ответов, а затем при продолжении обучения число правильных выборов стороны лабиринта после введения клофелина сохранялось в среднем на том же уровне ($83,9 \pm 1,7\%$; $p < 0,001$). При этом в 81% случаев первый выбор стороны лабиринта в серии побегов был правильным. После введения изотонического раствора натрия хлорида число правильных ответов устанавливалось к этому времени на уровне $87,9 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$). Такие высокие цифры правильных ответов свидетельствуют о возможности животных различать состояния, вызываемые клофелином.

Поскольку дозы клофелина в большинстве опытов с внутривенным СВ превышали дозы, введение которых различалось животными в дополнительной серии опытов, можно предположить, что их отказ от СВ клофелина не был случайным, т. е. клофелин в исследованных условиях не обладает позитивно-подкрепляющими свойствами.

Таким образом, нам не удалось выработать реакцию СВ клофелина ни у нормотензивных, ни у гипертензивных крыс. Эти результаты, а также сопоставление с реакцией СВ кокаина во 2-й серии опытов позволяют сделать заключение об отсутствии у клофелина позитивно-подкрепляющих свойств, достаточных для выработки внутривенного СВ.

И. В. Марусов исследовал также первично-подкрепляющие свойства оксibuтирата натрия у крыс с предварительно выработанной реакцией нажатия на педаль для получения пищевого подкрепления. Затем пищевое подкрепление заменяли на подкрепление фармакологическим препаратом. Показатели СВ фармакологических препаратов определяли на 3-й день после отмены пищевого подкрепления. При нажатии на педаль крыса получала внутривенную инъекцию 21,3 мкл раствора морфина гидрохлорида или оксibuтирата натрия. При выборе рабочих концентраций растворов морфина гидрохлорида и оксibuтирата натрия исходили из эффективных доз препаратов, при этом за эффективную однократную дозу морфина

Число ошибок
активность крысы

Исходы

СИ	131
Д	18,1
ДА	1942

СИ	—
Д	—
ДА	—

СИ	—
Д	—
ДА	—

СИ	—
Д	—
ДА	—

Условные обозначения:
1, 2 — доза препарата, мг

СВ морфина у крыс с выработанной реакцией нажатия на педаль для получения пищевого подкрепления. Доза морфина 21,3 мкл. Число ошибок 18,1 — 42,3. Число правильных ответов 3 — 5. Эффективность действия морфина в течение 3-х дней после введения морфина. В течение 3-х дней после введения морфина наблюдалось повышение активности крысы.

(обезболивающее действие по тесту отдергивания хвоста) принимали 5 мг/кг, за эффективную дозу (транквилизирующее действие) натрия оксибутирата 50 мг/кг. Таким образом, рабочие концентрации раствора морфина составили 0,1 и 0,2%, оксибутирата натрия — 1 и 0,5%. Регистрировали число СВ, двигательную активность животных за 4 ч опыта. Подсчитывали суммарную дозу самопотребления. Результаты опытов представлены в табл. 8 и на рис. 12.

Таблица 8

Число самовведений, доза самовведений и двигательная активность крыс за 4 ч опыта

Показатель	Вещество			
	морфин, 0,1 %	морфин, 0,2 %	оксибутират, 1 %	оксибутират, 0,5 %
Крыса 3				
СИ	191	129—142	30	12
Д	18,1	24,4—26,9	28,4	5,7
ДА	1942	1030—1307	630	620
Крыса 4				
СИ	—	211	14	—
Д	—	42,8	14,2	—
ДА	—	2450	572	—
Крыса 5				
СИ	—	101	4	2
Д	—	24,6	4,9	1,2
ДА	—	915	68	97
Крыса 6				
СИ	—	122	14—10	8
Д	—	28,9	16,6—11,8	4,7
ДА	—	876	420—276	390

Условные обозначения: СИ — число самоинъекций за 4 ч; Д — доза препарата, мг/кг; ДА — двигательная активность.

СВ морфина характеризовалось высокой частотой реакции. Диапазон доз СВ морфина в опытах на 4 крысах составил 18,1—42,8 мг/кг, что приблизительно соответствует 3—5 эффективным разовым дозам препарата по тесту термического болевого воздействия. Поведение животных во время сеанса СВ морфина в различных разовых дозах характеризовалось наличием признаков стереотипного воз-

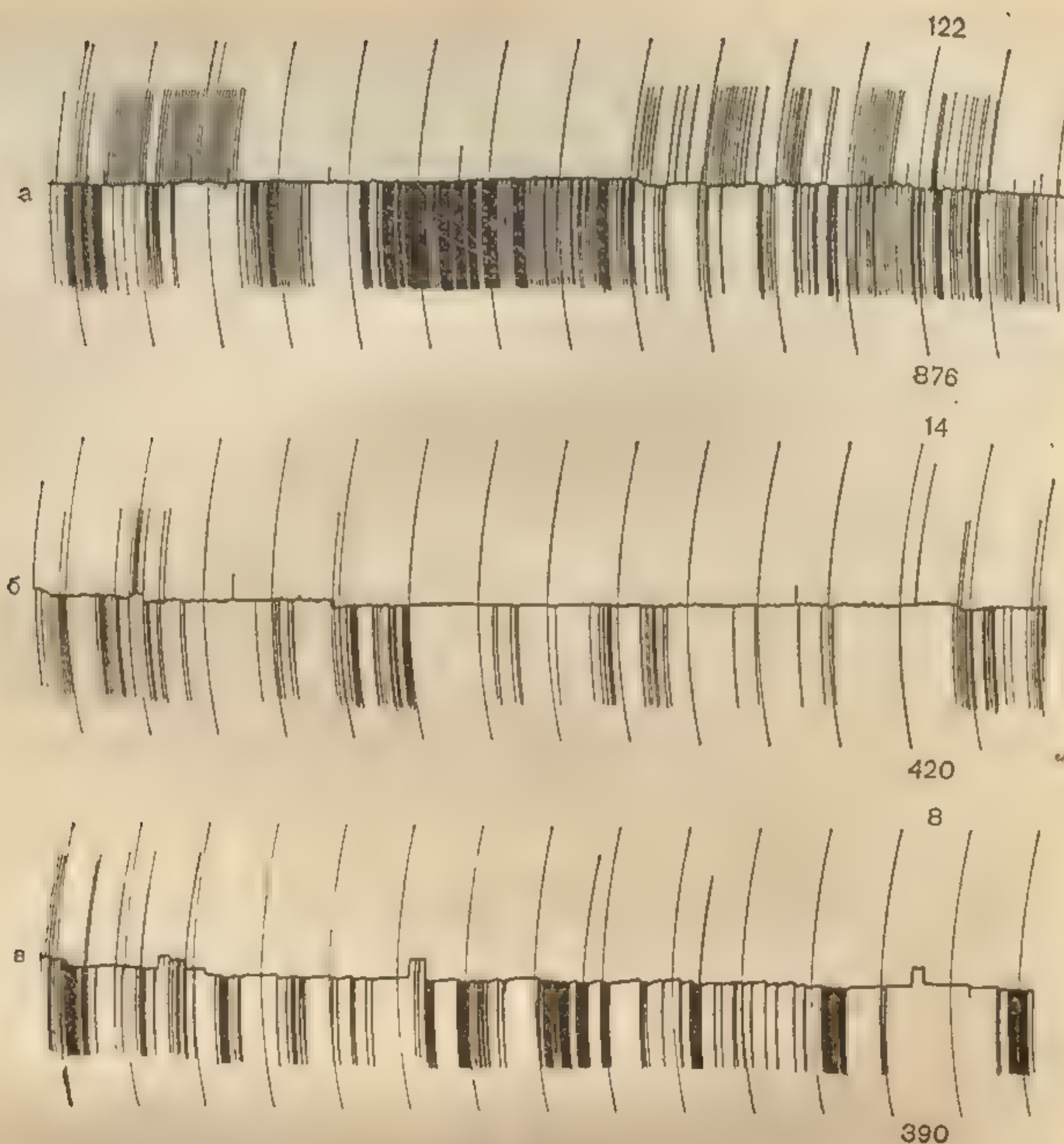


Рис. 12. СВ морфина и оксибутирата натрия крысой 6. Отклонение пера самописца вверх — СВ; отклонение вниз — локомоторная активность. Цифрами на записях обозначены: вверх — число СВ; вниз — двигательная активность; а — 0,2% раствор морфина; б — 1% раствор оксибутирата натрия; в — 0,5% раствор оксибутирата натрия.

буждения. Суммарный показатель двигательной активности за сеанс СВ составил 876—1942 пересечений.

Замена морфина раствором оксибутирата натрия приводила в большинстве случаев к прекращению СВ (см. табл. 8). При этом число самоинъекций в разных опытах колебалось от 2 до 14, а диапазон доз СВ составил 1,2—16,6 мг/кг. В 1 из 8 опытов число самоинъекций оксибутирата составило 30 за 4 ч опыта, что соответствует дозе 28,4 мг/кг. Так как в этом случае доза препарата приближается к ЭД₅₀ по транквилизирующему действию (33,3 мг/кг), то для выяснения взаимосвязи частоты СВ с дозой вещества однократную дозу уменьшили в 2 раза. Однако увеличение числа СВ при этом не было (см.

рис. 12). Ни в одном из случаев СВ оксибутирата натрия явлений стереотипного возбуждения, характерных для морфина, не наблюдалось.

Таким образом, оксибутират натрия не обладает сопоставимыми с морфином первично-подкрепляющими свойствами. В большинстве случаев реакция СВ при замене морфина на оксибутират натрия угасает. Зависимости частоты СВ от однократной дозы препарата как показателя целенаправленности реакции выявлено не было. Лишь в 1 из 8 опытов суммарная доза препарата за сеанс СВ приближалась к эффективной дозе транквилизирующего действия. Вместе с тем следует продолжить экспериментально-наркологическое исследование препарата в более широком диапазоне разовых доз и на большем числе животных. Это обусловлено тем, что в предварительных опытах, выполненных В. С. Коваленко с РВС у мышей, оксибутират натрия у некоторых животных поддерживал оперантную реакцию, направленную на СВ вещества.

Представленный материал показывает, что оценка РВС по числу СВ позволяет ответить на вопрос о наличии позитивно-подкрепляющих свойств вещества при сравнении с эффектом растворителя. Однако в силу множественности факторов, влияющих на этот параметр, РВС в обычной методической форме позволяет делать заключение главным образом качественного характера. Однако при исследовании гомологичных рядов соединений определенного класса, сопоставлении наркотических свойств эталонных и новых препаратов иногда необходимо выявить количественные различия в эффективности подкрепляющего эффекта сравниваемых веществ. Еще в 1961 г. W. Nodas предложил у крыс для сравнения подкрепляющего эффекта разных концентраций и объемов сгущенного молока увеличивать число оперантных реакций, необходимых для получения «награды». Этот принцип используется при сравнении РВС разных доз одного или различных веществ [Pickens R. et al., 1978]. В этих условиях кокаин дает более позитивный эффект, чем метамфетамин и амфетамин, а РВС ДАМ прекращается при более высоком уровне необходимых оперантных реакций, чем РВС кокаина, декстропропоксифена и пентазоцина [Hoffmeister F., 1979; Risner M. E., Silcox D. L., 1981]. Определенный интерес представляют также методики РВС, с помощью которых оценивают выбор доз одного вещества или разных препаратов [Woolverton W. L., Schuster G. R., 1983].

Материалы по исследованию РВС ряда нейротропных средств, изложенные в данной главе, показывают, что существует ряд факторов, определяющих такой основной показатель, как число СВ. Эти факторы можно условно разделить на три группы: 1) фармакологические, 2) организменные, 3) ситуационные.

Среди фармакологических факторов наибольшую роль играют типовая фармакодинамическая принадлежность исследуемого вещества и доза. Собственный фармакологический эффект препарата может оказать влияние на оперантную реакцию. Так, при РВС опиатов, особенно в начальном периоде опытов, общеугнетающие и кататонические эффекты нарушают выполнение РВС. По мере развития толерантности к этим эффектам «обездвиживающее» действие морфина и ДАМ проявляется в меньшей степени. Действительно, число СВ опиатов у интактных крыс в проведенных нами опытах было в 3—4 раза меньше, чем у зависимых животных, так же как и в поздней фазе опыта при формировании зависимости. При РВС кокаина вызываемая веществом двигательная активация могла повлиять на выполнение РВС двояким образом: или увеличить число СВ (при этом оперантная реакция со второй, контрольной, pedalю не выполнялась) или нарушить оперантную реакцию в связи с выраженной интоксикацией и стереотипией.

Разовая доза влияла на число СВ в основном в диапазоне доз, оказывающих ощутимый фармакологический эффект (опыты с ДАМ у зависимых животных, опыты с кокаином в концентрациях 0,1—0,4%). При этом увеличение разовой дозы приводило к снижению числа самоинъекций, причем суммарная доза поддерживалась в относительно постоянном диапазоне.

Определенную роль фармакологического фактора в генезе РВС иллюстрирует и то обстоятельство, что замена препарата растворителем способствует прекращению реакции, причем угасанию вначале предшествует более или менее продолжительный период активации инструментальной реакции. Аналогичное действие оказывает введение вещества-антагониста (например, налоксона в опытах с опиатами) или антиадренергических веществ с их дозозависимым двухфазным (активация — торможение РВС) эффектом. Определенное значение имеют скорость наступления эффекта (путь и скорость введения) и длительность его [Schuster C. R., Johanson C. E., 1981]. Например, для поддержания РВС достаточно 5-минутного воздействия

морфина (последующее действие наркотика устранялось палоксоном). Роль лекарственного фактора проявляется и в том, что предварительное введение вещества уменьшает или прекращает РВС. Иначе говоря, именно СВ фармакологического средства — движущий мотив оперантной реакции.

Организменные факторы являются второй важнейшей детерминантой РВС. В наших опытах это выявилось наиболее отчетливо при СВ опиатов, кокаина и этанола. Предварительная выработка толерантности или формирование ее в процессе выполнения РВС приводило к заметному увеличению потребляемой дозы наркотика. Именно индивидуальная фармакологическая чувствительность к действию психомоторного стимулятора кокаина, в основе которой, видимо, лежат индивидуальные особенности моноаминергических процессов, и, как показывают предварительные данные, индивидуальные особенности фармакокинетики кокаина, определяют потребляемую при РВС дозу вещества. Этанол вводится животным, система положительного подкрепления которых иначе реагирует на вещество по сравнению с животными, избегающими алкоголя. Прошлый опыт потребления и предпочтения этанола также дают иной паттерн РВС, отличный от интактных крыс. Вопрос об индивидуально-типологических особенностях животных, которые предрасположены к потреблению этанола, подробно разработан сотрудниками НИИ фармакологии АМН СССР. Применительно к наркотикам следует упомянуть, что выведены инбредные линии крыс, предпочитающие и избегающие морфин, известны половые, видовые, генетические отличия, влияющие на РВС [Schuster C. R., Johanson C. E., 1981].

К числу ситуационных факторов, влияющих на РВС, следует отнести режим подкрепления, характер доступа (ограниченный и неограниченный) к наркотику, частоту повторения и продолжительность опыта, характер и сложность оперантной реакции, необходимой для получения дозы, наличие сопутствующих раздражителей, использование в опыте животных после депривации или насыщения [Pickens R. et al., 1978; Carroll M. E., Meish R. A., 1981]. Большой интерес вызывает способность стрессорных факторов влиять на РВС. Так, изоляция увеличивает потребление этанола и морфина [Паткина Н. А. и др., 1978; Marks-Kaufman R., Lewis M. I., 1984]. Анальгетик супрофен интактные крысы не вводят, но потребляют при экспериментальном артрите [Colpaert F. G. et al., 1980].

Крысы увеличивают внутрижелудочковое СВ морфина в ответ на периодическое электрическое болевое раздражение, а одновременная подкожная электростимуляция, активирующая болевые афференты, может даже спровоцировать летальную РВС [Beck S. G., O'Brien I. H., 1980; Dib B., Duclaux R., 1981].

Большой интерес представляют разработанные в последние годы модели внутримозгового СВ наркотиков [Wise R. A., Bozarth M. A., 1981; Bozarth M. A., 1983]. Благодаря этим исследованиям появилась возможность локализовать анатомический субстрат подкрепляющего действия и выявить различия в топографии опиатного подкрепления и эффекта психостимуляторов при микроинъекциях в область вентральной покрышки и прилежащего ядра перегородки.

Резюмируя изложенное выше, следует отметить, что РВС является моделью, ценной как для скрининговых исследований, так и для анализа нейромедиаторных, нейроанатомических и нейроповеденческих механизмов фармакогенного подкрепления. Среди вопросов, требующих дальнейшей разработки, следует выделить создание надежных методов сравнительной оценки эффекта различных психоактивных соединений в роли подкрепляющих агентов, создание количественных методов описания временных параметров РВС и «привязки» их к фармакокинетике индивидуальных препаратов и динамике их влияния на поведение. Вместе с тем достаточно высокие требования к аппаратурному и математическому обеспечению опытов с РВС заставляют продолжить поиск альтернативных, более простых, но достаточно информативных моделей, позволяющих оценить эмоционально-позитивное действие фармакологических средств. Среди таких моделей особого внимания заслуживает разработанная в последние годы методика исследования условной реакции предпочтения места, которая основана на вторично-подкрепляющем действии веществ с токсикоманическим потенциалом.

Вторично-подкрепляющие эффекты веществ, вызывающих пристрастие

Реакция внутривенного самовведения фармакологических веществ и реакция электрического самораздражения мозга представляют собой примеры форм поведения, основанных на первично-подкрепляющих свойствах таких искусственных безусловных раздражителей, как электрическая

или химическая стимуляция структур мозга, участвующих в естественной регуляции положительных эмоциональных состояний. Доказательством того, что при этих ненатуральных воздействиях активизируется физиологически релевантный субстрат является возможность обуславливания вызываемых безусловных состояний и поведенческих реакций. Условные раздражители (обстановочные, звуковые, световые и др.) при повторном сочетании с введением лекарственного вещества постепенно приобретают способность вызывать определенные симптомы, имитирующие эффект препарата [Pickens R. et al., 1978; Schuster C. R., Johanson C. E., 1981; Stewart J., 1983]. Так, условные раздражители могут в отсутствие фармакологического воздействия вызывать увеличение двигательной активности (опыты с амфетамином), морфинную гипертермию, выброс в кровь КХА, изменение вызванных потенциалов коры. J. Stewart (1983) специально подчеркивает роль условнорефлекторных механизмов в генезе рецидивов самопотребления опиатов и психостимуляторов. Автор отмечает, что положительное действие опиатов и стимуляторов через механизм обуславливания может вызываться стимулами, ассоциированными с фармакогенным тимотропным эффектом, что провоцирует или облегчает повторение эпизодов СВ даже после длительного перерыва. Подчеркивается отличие этого механизма рецидива от представлений о редукции побуждения, как мотиву пристрастия к наркотикам в связи с вызываемым условным раздражителем состояния типа синдрома отмены.

Абстинентные проявления также могут быть вызваны условнорефлекторным раздражителем. Напротив, стимул, совпадающий по времени с введением налорфина, вызывает у обезьян симптомы лишения, нарушает оперантную реакцию, увеличивает РВС морфина. Процедура инъекции изотонического раствора натрия хлорида, имитирующая введение антагониста, или помещение в камеру, где ранее испытывалась абстиненция, вызывают синдром лишения у обезьян или крыс, не получавших морфина в течение 1—5 мес.

Таким образом, ранее нейтральные условные раздражители при сочетании с безусловным фармакологическим раздражителем могут приобретать сигнальные свойства. О возможности обуславливания положительного эмоционального состояния свидетельствует факт выполнения оперантной реакции, подкрепляемой предъявлением раздражителей, ранее сочетавшихся с инъекцией амфетамина

или морфина [Pickens R. et al., 1978]. Следовательно, как и натуральные безусловные раздражители, наркотические средства обладают условно-подкрепляющими или вторично-подкрепляющими свойствами. Данный эффект может выявляться не только в форме выполнения инструментальных действий, но и по отношению животного к сумме обстановочных раздражителей, сочетавшихся с фармакогенным состоянием. Отношение животного к обстановке отражается выбором определенной камеры в лабиринте или установке из 2—3 камер, различающихся по световым, обонятельным и тактильным свойствам. Предпочтение ассоциированной с морфином или амфетамином обстановки было описано ранее [Beach H. D., 1957; Kumar R., 1972; Rossi N. A., Reid L. D., 1976; Reicher M. A., Holman E. W., 1977]. R. I. Katz и G. Gormezano (1979), A. G. Phillips и F. G. Le Piane (1980) первые в наиболее определенной форме продемонстрировали возможность использования условной реакции предпочтения (УРП) места в качестве модели подкрепляющего действия наркотических средств.

К настоящему времени накопился определенный материал, характеризующий условно-подкрепляющие свойства морфина при системном введении. УРП дает положительный результат при сравнительно невысоких дозах опиата: 0,08 мг/кг при внутривенном, 0,2 мг/кг при подкожном, 1 мг/кг при внутрибрюшинном введениях [Katz R. I., Gormezano G., 1979; Mucha R. F. et al., 1982; Mucha R. F., Iversen S. D., 1984]. Условнорефлекторная природа феномена доказывается тем, что введение морфина после посадки в «условную» камеру не вызывает УРП, как и любая условная реакция УРП подвергается угнетению [Bardo M. T., 1984; Mucha R. F., Iversen S. D., 1984]. УРП специфична, так как не вырабатывается при совместном введении морфина и налоксона. Для выработки УРП не имеет существенного значения длительность экспозиции в интервале от 10 до 90 мин [Mucha R. F., Iversen S. D., 1984], однако играет роль число сочетаний. При внутривенном и при внутрибрюшинном введениях УРП вырабатывалась после одного сочетания [Katz R. J., Gormezano G., 1979; Mucha R. F. et al., 1982], тогда как при подкожном введении достоверный эффект отмечен только после 3 сочетаний [Mucha R. F., Iversen S. D., 1984]. Повторение циклов обусловливания и повышение доз при каждом цикле делают УРП более эффективной [Blander A. et al., 1984]. Данные о дозозави-

симости довольно противоречивы: она отмечалась при подкожном [Mucha R. F., Iversen S. D., 1984], но не внутрибрюшинном и внутривенном путях введения [Mucha R. F. et al., 1982; Blander A. et al., 1984]. УРП сохраняется в течение 1 мес после выработки [Mucha R. F., Iversen S. D., 1984]. Определенное, хотя пока и не совсем количественно выявленное значение имеет фактор исходной временной асимметрии в экспериментальной камере. Если обусловливание проводится в камере, которую животное активно избегает, то прирост времени нахождения в ней после сочетания с инъекцией морфина достаточно отчетлив, но, как правило, не достигает значений истинного «предпочтения», т. е. нахождения в «условном» отсеке более 50% времени. В более нейтральной обстановке с меньшим исходным фоном избегания отмечаются и большие временные интервалы нахождения в «условной» камере, однако даже обусловливание в исходно предпочитаемой камере не дает 100% нахождения животных в этой камере. Этот существенный методический вопрос требует дальнейшего исследования с учетом процедурных деталей (характер условных и ситуационных стимулов, наличие периода привыкания перед обусловливанием и др.), линии животных, их исходной двигательной активности, возраста, индивидуального или группового содержания в виварии и других факторов, которые существенно влияют на этот высокочувствительный поведенческий тест.

Обусловливание при УРП проводится, естественно, на фоне действия морфина, но проверка итогового эффекта осуществляется без препарата. В такой ситуации следует учитывать возможность влияния фактора «обучения, зависящего от состояния». Обстановка, ранее ассоциированная с морфином, при тестировании без препарата может расцениваться как «новая» и прирост времени пребывания в «условной» камере может быть следствием эффекта новизны с сопровождающей его естественной исследовательской реакцией. Однако R. F. Mucha и S. D. Iversen (1984) в специальных опытах исключили эту возможность, показав, что незнакомая камера в трехкамерной установке не вызывает у животных существенного изменения временных характеристик поведения, а предварительное введение морфина перед проверкой УРП не изменяет достоверно времени нахождения в условной камере.

ДАМ, подобно морфину, обладает выраженными вторично-подкрепляющими свойствами. В опытах S. Schenk и соавт. (1983) ДАМ вызывал УРП уже в дозе 20 мкг/кг

при подкожном введении; в этой дозе при РВС препарат даже не всегда способствует закреплению инструментальной реакции. Интересно, что после 40-дневной изоляции крыс, начиная с 3-недельного возраста, чувствительность к подкрепляющему эффекту ДАМ заметно снижалась. Авторы проводят параллель между действием ДАМ в опытах с УРП, влиянием на нее изоляции и изменениями анальгетического эффекта опиатов, а также специфического связывания лигандов с опиатными рецепторами. В последующей работе [Schenk S. et al., 1985] показано, что изоляция взрослых крыс не изменяет их чувствительности к подкрепляющему эффекту ДАМ. Таким образом, условия группового или изолированного содержания животных изменяют УРП в диапазоне 21—120 дней жизни.

ДАМ давал эффект в опытах с УРП только при обусловливании в непредпочитаемой части челночной камеры. При этом исходное время нахождения в ней составляло 20—30%, а после 4 сочетаний с ДАМ в дозе 80 мкг/кг возросло до 55—65%. Если сочетания проводили в предпочитаемой части установки (исходное время — 80%), то возрастание степени предпочтения не отмечали. Авторы подчеркивают, что ДАМ, таким образом, вызывает не столько предпочтение, сколько сдвиг в сторону «индифферентности», что может быть связано не столько с эмоционально-позитивным эффектом опиоида, сколько с уменьшением аверсивных свойств обстановки. Влияние ДАМ в тесте УРП специфично и его эффект предупреждается налоксоном [Bozarth M. A., Wise R. A., 1981]. УРП вырабатывается в опытах с другими морфиноподобными соединениями [Mucha R. F. et al., 1982].

Отчетливые вторично-подкрепляющие свойства присущи психомоторным стимуляторам. Кокаин способствует формированию УРП при внутрибрюшинном введении в дозах 2,5—20 мг/кг, причем отмечается некоторая зависимость эффекта от дозы [Spryaki C. et al., 1982]. При внутривенном введении тенденция к развитию УРП от амфетамина при внутрибрюшинном введении подкрепляет реакция в дозе 10 мг/кг [Mucha R. F. et al., 1982]. D-амфетамин при внутрибрюшинном введении подкрепляет УРП в дозах 0,5—5 мг/кг, и, начиная с 1 мг/кг, эффект препарата более выражен [Spryaki C., 1982, a]. Отмечен УРП и после подкожного введения D-амфетамина в дозе 0,75 мг/кг [Swerdlow N. R., Koob G. F., 1984]. Интересно, что при иммобилизации животных во время обусловливания сохраняется условнорефлекторное повышение двига-

тельной активности, но не формируется УРП. Нами [Звартау Э. Э. и др., 1984] показано, что кокаин (10 мг/кг) и фенамин (1 мг/кг) проявили выраженное подкрепляющее действие. Это отличает названные препараты от сиднокарба (5 мг/кг), который при трехкратном введении перед помещением крыс в непредпочитаемую половину камеры не формировал ассоциацию между фармакогенным состоянием и ситуационными раздражителями.

Опиаты и психомоторные стимуляторы составляют основные группы нейротропных соединений, исследованных на модели УРП. Данные по другим препаратам пока единичны. Р. J. Fudala и соавт. (1985) исследовали условно-подкрепляющие свойства никотина в дозах 0,1—1,2 мг/кг при подкожном введении. В диапазоне доз от 0,1 до 0,8 мг/кг число животных с положительно-подкрепляющим эффектом возросло с 43,8 до 88,5%. Соответственно число крыс, у которых отмечалось негативно-подкрепляющее действие, т. е. уменьшение времени пребывания в камере, где животные получали инъекции, уменьшилось с 56,3 до 7,7%. Эффект никотина устранялся мекамиламином, но не гексаметином. Таким образом, в этих опытах выявилось двойственное действие никотина, зависящее от индивидуальной реакции крыс и от дозы препарата. Дозозависимые аверсивные свойства обнаружили R. F. Mucha и S. D. Iversen (1984) у пентобарбитала (2,5—20 мг/кг). Этапол при внутривенном и внутрибрюшинном введениях оказался в тесте УРП мотивационно-нейтральным в дозах 0,1—0,8 г/кг, однако при увеличении доз (0,8—1 г/кг) проявил негативно-подкрепляющие свойства у крыс, ранее не испытывавших действие вещества [Van der Kooy D. et al., 1983]. Таким образом, опыты с УРП дают результаты, отличающиеся от данных, полученных на модели РВС и подтверждающих первично-подкрепляющие свойства этанола и барбитуратов. Вероятно, для веществ, обладающих амбивалентным свойством, этот тест чувствительно реагирует на аверсивный компонент.

Возможность обнаружить не только вторично-подкрепляющее «аттрактивное», но и аверсивное действие расширяет возможности УРП. Данная модель отчетливо демонстрирует аверсивные свойства хлорида лития, ранее показанные на модели вкусового отвращения [Mucha R. F. et al., 1982]. В опытах этих же авторов налоксон в диапазоне доз 0,1—45 мг/кг не только предупреждал эффект морфина, но и изменял временные параметры пребывания

в «челночной камере» по типу аверсивного эффекта. Действие налоксона было стереоспецифичным, а у крыс с имплантированными таблетками, содержащими морфин, отрицательно-подкрепляющие свойства налоксона потенцировались и отмечались уже в дозах 0,004—0,025 мг/кг. В другой работе R. F. Mucha и S. D. Iversen (1984) подтвердили негативный эффект налоксона при внутрибрюшинном и особенно подкожном введениях в дозах 0,02—0,5 мг/кг. Авторы высказывают мысль о том, что высокая аверсивность налоксона у зависимых от опиатов лиц определяется не новообразованием этого процесса при хронической опиатной экспозиции, а усилением предсуществующего негативно-подкрепляющего влияния антагониста. Следует отметить, что имеются и отрицательные результаты, не подтверждающие аверсивных свойств налоксона [Phillips A. G., Le Piane F. G., 1980].

Данные о нейромедиаторных основах вторично-подкрепляющих эффектов наркотических средств пока немногочисленны. Известно, что УРП при введении ДАМ предупреждается пимозидом (0,5 мг/кг) и галоперидолом (0,2 мг/кг) [Bozarth M. A., Wise R. A., 1981; Spyraki C. et al., 1982]. Считают, что дофаминергические механизмы играют более важную роль в эффекте ДАМ, поскольку химическое повреждение прилежащего ядра перегородки устраняет УРП [Spyraki C. et al., 1983]. Видимо, мезолимбические проекции более важны в медиации подкрепляющего эффекта ДАМ, так как содержание дофамина в стриатуме после таких повреждений существенно не изменялось. Деpletion преимущественно центрального и периферического норадреналина при внутрибрюшинной инъекции 6-оксидофамина в 1—11-й день после рождения не влияла на УРП. Близкие результаты получены в опытах с амфетамином [Spyraki C. et al., 1982]. УРП при его введении предупреждается галоперидолом, нарушение УРП коррелирует со степенью опустошения дофамина в прилежащем ядре перегородки при аппликации 6-оксидофамина. В пользу дофаминергических механизмов свидетельствуют также данные об успешной выработке УРП при сочетании с инъекцией апоморфина (0,5 мг/кг подкожно). После инъекции 6-оксидофамина УРП и локомоторная активация, обусловленные апоморфином, потенцировались; что рассматривают как доказательство роли постсинаптических дофаминовых рецепторов *n. accumbens* в реализации позитивно-подкрепляющего действия апоморфина [Van der Kooy D. et al., 1983].

Несколько неожиданными оказались результаты, показывающие неэффективность таких воздействий, как введение нейролептиков, повреждение терминалей мезолимбической системы для предупреждения УРП при обусловливании кокаином [Syraki C. et al., 1982]. На основании данных о выработке УРП при сочетаниях с инъекцией прокаина авторы считают, что в действии кокаина может играть важную роль его мембранотропное (местноанестезирующее) свойство, которое сохраняется после дофаминергической блокады.

Условная реакция предпочтения в оценке наркологической безопасности болеутоляющих средств

Сравнительная простота метода, уменьшение до минимума числа введений препарата и связанное с этим снижение риска толерантности и зависимости, искажающих экспериментальные данные, побуждает испытать УРП в качестве скринингового теста для оценки потенциальных аддиктивных свойств болеутоляющих средств. Исследование такого плана было выполнено В. С. Коваленко, который в опытах на мышах провел сравнительное изучение анальгетических и вторично-подкрепляющих свойств некоторых опиатных агонистов, имеющих неодинаковый рецепторный профиль действия.

Болеутоляющее действие препаратов изучали с помощью «реакции корчей». Выраженность анальгезии при химическом раздражении брюшины оценивали по уменьшению числа «корчей» в течение 10 мин после введения 3% раствора уксусной кислоты в дозе 150 мг/кг. В каждой экспериментальной группе было 6—7 животных. Препараты вводили подкожно в широком диапазоне доз (1—160 мг/кг) за 30 мин до начала опытов. В контроле подкожно вводили изотонический раствор в эквивалентных количествах (0,1 мл/10 г массы тела животного). Оценку вторично-подкрепляющих свойств соединений производили по методу, предложенному Э. Э. Звартау и соавт. (1984). Процедура опыта состояла в определении исходного предпочтения темного или светлого отсека «челночной» камеры, последующем двукратном сочетании посадки животных в непредпочитаемый (светлый) отсек с введением исследуемого вещества и в предпочитаемый (темный) отсек с инъекцией растворителя, с повторным определением характера временной асимметрии пребывания животного в двух отсеках камеры в условиях свободного выбора. Действие препаратов изучали при внутрибрюшинном введении. О предпочтении судили по пребыванию животного в одном из отсеков камеры более 10 мин из 20 мин опыта. В каждой экспериментальной группе было 5—7 животных.

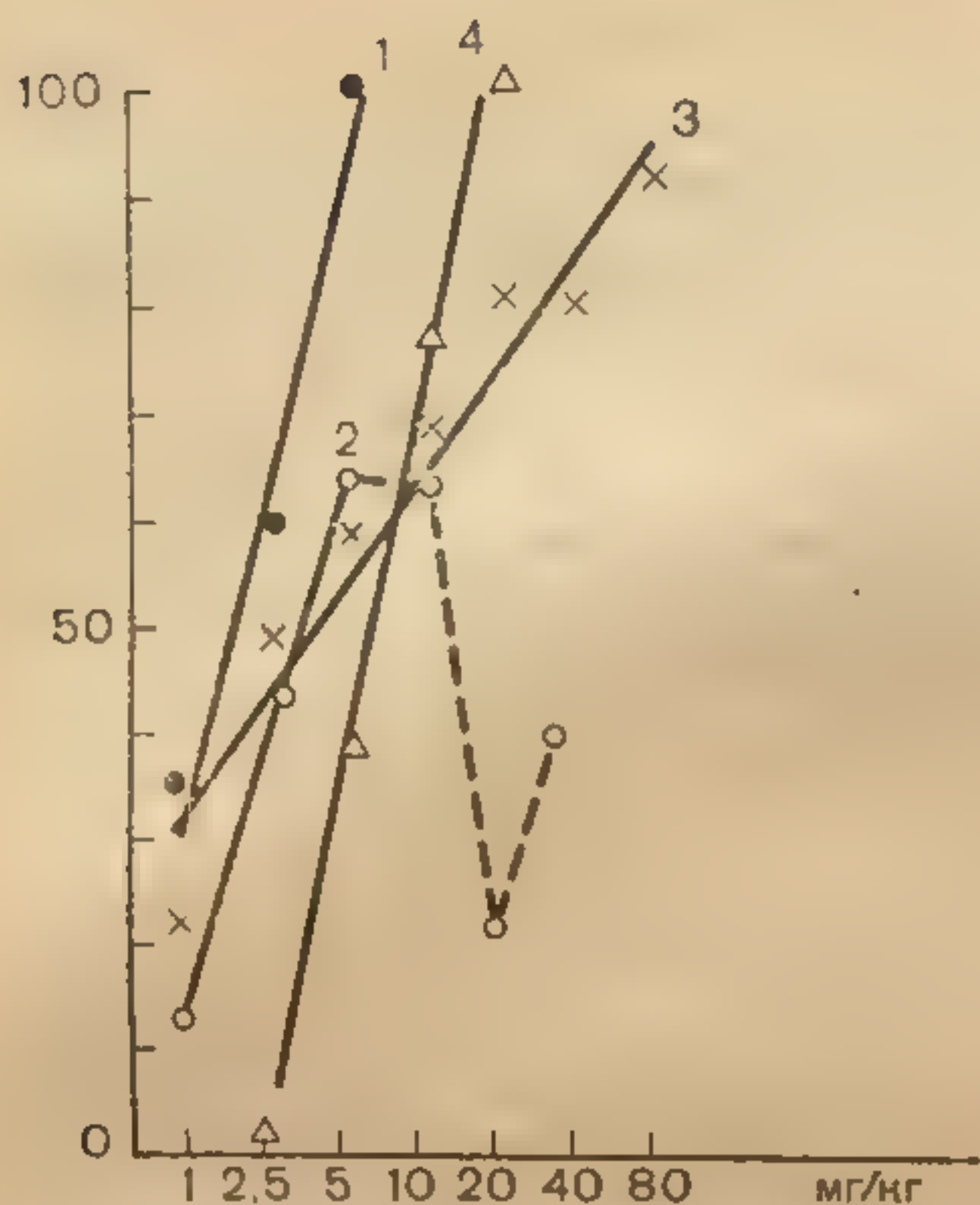


Рис. 13. Изменение реакции на химическое опцицептивное раздражение брюшины под влиянием морфина (1), налорфина (2), пентазоцина (3) и фенциклидина (4).

По оси ординат — степень анальгезии в процентах через 30 мин после введения препарата; по оси абсцисс — доза.

Морфин и другие опиатные агонисты оказывали выраженное болеутоляющее действие при химическом раздражении брюшины (рис. 13). Увеличение дозы морфина, фенциклидина и пентазоцина сопровождалось дозозависимым усилением угнетения «реакции корчей». В то же время характер болеутоляющего действия налорфина существенно отличался от морфина. Во-первых, максимальная выраженность анальгезии после введения налорфина была меньше (64,5%). Во-вторых, кривая зависимости доза — эффект налорфина после достижения максимума в дозах 5–10 мг/кг снова снижается, т. е. имеет «куполообразный» характер. Это согласуется с данными о частичном агонизме препарата в отношении опиатных κ -рецепторов [Martin W. R., 1983] и может объясняться с позиции феномена аутоингибирования при комплексном взаимодействии налорфина с разными типами опиатных рецепторов либо кооперативном взаимодействии последних. Другой препарат с κ -агонистической активностью — пентазоцин отличался от морфина и фенциклидина меньшей крутизной регрессионной зависимости доза — эффект. При этом выраженное угнетение реакции «корчей» пентазоцином наблюдалось только в токсических дозах. По современным представлениям, пентазоцин не является селективным κ -агонистом. Его принято рассматривать в качестве смешанного κ/μ -опиатного лиганда, фармакологическая активность которого может опосредоваться

не только при взаимодействии с μ -, но и с σ -опиатными рецепторами [Altura B. T. et al., 1983]. Аналгезия после введения селективного агониста σ -опиатных рецепторов фенциклидина [Zukin S. R., Zukin R. S., 1979] сочеталась с повышенной двигательной активностью животных.

Суммарные данные по изучению вторично-подкрепляющих свойств морфина, налорфина, пентазоцина и фенциклидина представлены на рис. 14. В контроле обусловливание, проводимое после инъекции растворителя, не приводило к достоверным изменениям времени пребывания в светлом отсеке. Обусловливание после введения морфина вызывало дозозависимое (в диапазоне 1—5 мг/кг) увеличение времени нахождения в светлой части камеры. Повышение дозы до 10 мг/кг не сопровождалось дальнейшим усилением эффекта. При этом у всех животных после обусловливания в дозах 5 и 10 мг/кг наряду с изменением исходной временной асимметрии отмечалась инверсия, т. е. у животных, ранее предпочитавших темный отсек, возникало предпочтение светлого отсека «челночной» камеры. В целом в опытах с морфином появление инверсий носило дозозависимый характер (см. рис. 14).

Налорфин в отличие от морфина в диапазоне исследованных доз не проявлял воспроизводимого вторично-подкрепляющего действия (см. рис. 14, Б). Незначительное, но достоверное увеличение (на 35,6%) времени нахождения в светлом отсеке отмечалось только после обусловливания препаратом в дозе 5 мг/кг и не сопровождалось инверсией исходной реакции ни у одного животного. Дальнейшее повышение дозы препарата во время обусловливания вызывало «расслоение» эффектов: у части мышей (до 50%) формировалось условное предпочтение, однако у остальных мышей время пребывания в светлой части камеры уменьшилось, о чем свидетельствует увеличение дисперсии выборки (см. рис. 14). В дозе 40 мг/кг налорфин не вызывал инверсии ни у одного животного.

Для выявления возможного аверсивного эффекта налорфина в дозе 40 мг/кг была выполнена серия экспериментов по обусловливанию пребывания животных в предпочитаемом темном отсеке. Налорфин при таком варианте обусловливания не вызывал достоверного изменения предпочтения темного отсека, хотя увеличение времени нахождения в светлой части камеры при этом наблюдалось у 60% животных. Более того, у всех животных отмечалось увеличение числа переходов между отсеками. Однако отсутствие временных инверсий при этом, по-видимому, сви-

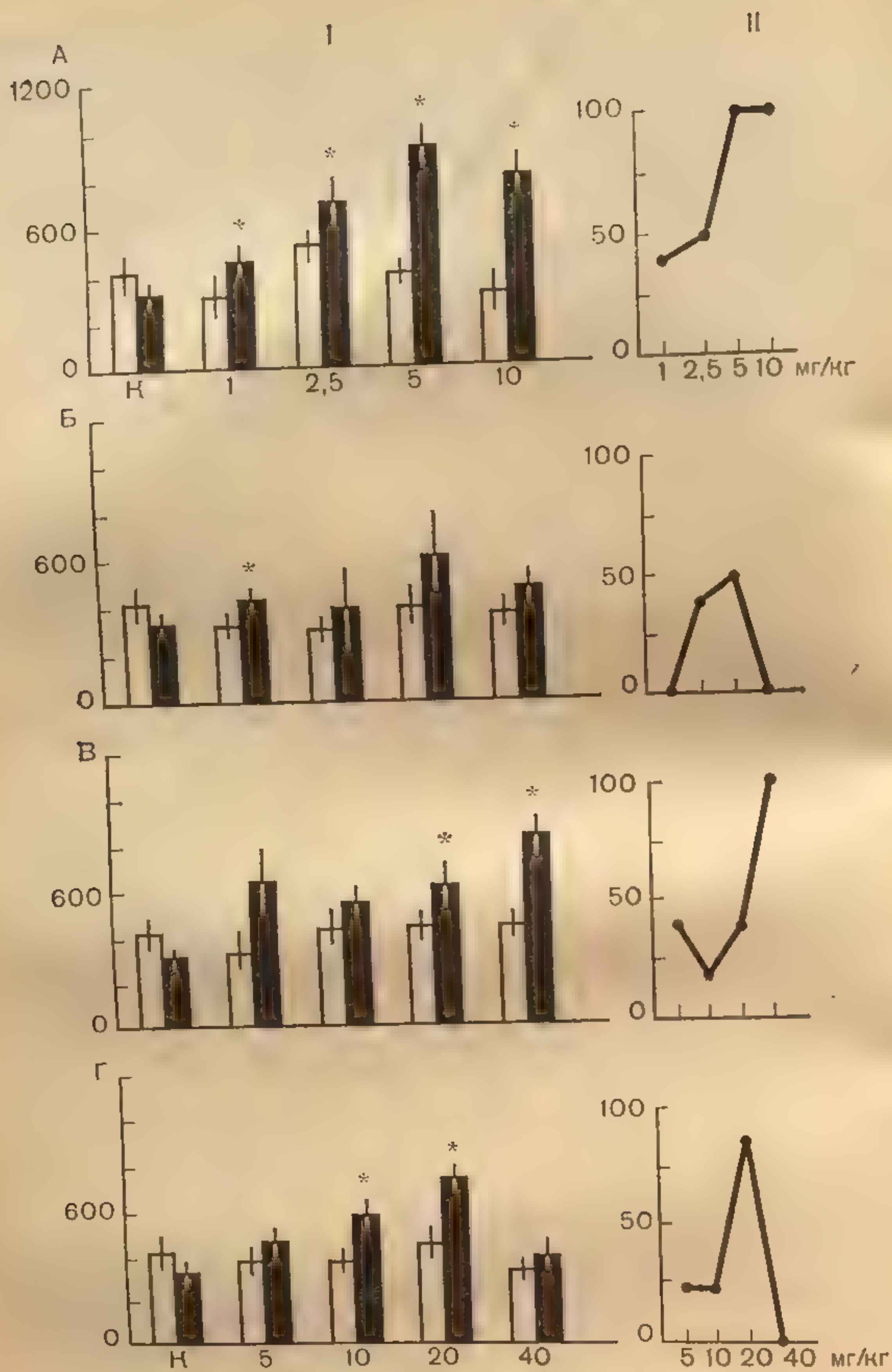


Рис. 14. Изменение реакции предпочтения у мышей после обусловливания в светлом отсеке челночной камеры морфином (А), палорфином (Б), пентазоцином (В) и фенциклидином (Г).

По оси ординат: I — время нахождения животного в светлом отсеке камеры до (светлые столбики) и после (темные столбики) обусловливания в секундах; II — число животных (в процентах) в группе, у которых после обусловливания появлялось предпочтение светлого отсека (нахождение в светлом отсеке более 10 мин во время 20-минутного опыта); по оси абсцисс — дозы; К — контроль; звездочками обозначены достоверные изменения при $p < 0,05$.

детельствует о недостаточно выраженном эффекте препарата.

Пентазоцин оказывал достоверное вторично-подкрепляющее действие после сочетания посадки в светлый отсек и инъекции препарата в дозах 20 и 40 мг/кг. Это выражалось в дозозависимом увеличении времени нахождения в светлом отсеке и появлении его предпочтения (см. рис. 14, В).

Достоверный и дозозависимый эффект фенциклидина как по временным параметрам, так и по формированию предпочтения отмечен при обусловливании с препаратом в дозах 10 и 20 мг/кг (см. рис. 14, Г). Дальнейшее увеличение дозы устраняло позитивно-подкрепляющий эффект фенциклидина. Для выявления возможного аверсивного эффекта препарата в дозе 40 мг/кг было проведено обусловливание фенциклидином в предпочитаемом темном отсеке «челочной» камеры. Фенциклидин не вызывал достоверного избегания ранее предпочитаемого отсека, хотя увеличение времени нахождения в светлой половине камеры при этом наблюдалось у 60% мышей. Вместе с тем ни в одном из опытов не наблюдалось временной инверсии, что свидетельствует об отсутствии выраженного негативно-подкрепляющего эффекта у фенциклидина в дозе 40 мг/кг.

Наряду с появлением временной асимметрии вторично-подкрепляющий эффект препаратов сопровождался изменением сопутствующей двигательной активности. Общая двигательная активность за время одной пробы (сумма пересечений лучей в обеих половинах камеры) до обусловливания по выборке из 17 исследованных групп составила в среднем $108,1 \pm 7,9$. После обусловливания в 9 группах, которые характеризовались изменением исходной реакции предпочтения (4 группы животных, получавших морфин, 1 — налорфин и по 2, получавшие пентазоцин и фенциклидин, см. рис. 14), локомоторная активность возрастала до $129,5 \pm 5,6$ ($p < 0,05$) по сравнению с периодом до обусловливания, а в 8 группах без достоверного вторично-подкрепляющего действия активность составила $97,1 \pm 10,7$.

В периоде до обусловливания двигательная активность в светлой части камеры, как правило, в той или иной степени превышала локомоторную активность в темной половине. Если в целом по 17 группам мышей активность в светлом отсеке составила $13 \pm 0,72$ за 100 с, то в темном $6,95 \pm 0,58$ ($p < 0,001$). При этом средняя частота выходов

в светлую половину камеры составила $12,1 \pm 0,77$, а продолжительность одного выхода $33,5 \pm 2,5$ с. При подсчете данных по 9 группам с положительным эффектом обусловливания независимо от вида препарата выяснилось, что существенного изменения активности в светлом отсеке не происходит ($10,3 \pm 0,56$), а активность в темной части камеры возрастает ($11,2 \pm 0,99$) по сравнению с периодом до обусловливания ($p < 0,01$). При этом число переходов в целом по группам не изменяется ($14,3 \pm 1,0$), а средняя продолжительность одного выхода возрастает ($46,6 \pm 4,5$ с) по сравнению с периодом до обусловливания ($p < 0,05$).

Если сопоставить указанные показатели с данными по 8 группам, в которых не отмечалось достоверного эффекта фармакогенного обусловливания, то выясняется, что активность в светлой части камеры сохраняет свои типовые показатели ($13,1 \pm 2,6$ за 100 с), тогда как активность в темной части соответствует аналогичному показателю до обусловливания ($6,7 \pm 1,0$). Число переходов ($11,4 \pm 1,9$) не отличается от их уровня в группе с выработанной реакцией предпочтения.

Таким образом, на первом этапе опыта, адаптируясь к обстановке камеры, животные демонстрируют предпочтение затененного отсека. Однако повторное сочетание нахождения в освещенном отсеке с изменением эмоционального состояния под влиянием препарата ведет к изменению и даже извращению характера исходной временной асимметрии при тестировании после обусловливания. В этом тесте животное не испытывает действия препарата, однако большее время проводит в ранее аверсивной обстановке и даже предпочитает ее. Таким образом, обстановка, ранее ассоциированная со специфическим фармакологическим психотропным эффектом, сами приобретают аттрактивные свойства, что следует оценивать уже как проявление не первично-, а вторично-подкрепляющего эффекта вещества. В целом наблюдаемый феномен весьма сходен с широко известным ситуационным условным рефлексом П. С. Купалова (1978).

Результаты исследования двигательной активности в основном определялись не столько спецификой препарата, сколько итоговым эффектом — наличием или отсутствием положительного условного рефлекса. В случае выработки реакции предпочтения отмечается тенденция к повышению общей двигательной активности, активности в темной половине камеры и средней продолжительности

одного выхода в светлый отсек. Изменение спонтанной двигательной активности может быть связано с несколькими причинами. Во-первых, оно может отражать формирование «синдрома отмены» после повторного воздействия веществ. Однако при отсутствии эффекта обусловливания изменений локомоторной активности не отмечалось, несмотря на применение достаточно высоких доз. Кроме того, маловероятно развитие столь заметной физической зависимости после двукратной инъекции. Сочетание обстановочных сигналов с состоянием, вызываемым фармакологическим веществом, может вести и к условнорефлекторному воспроизведению эффектов препарата, в частности к повышению локомоций. Известно, что морфин и фенциклидин вызывают у мышей увеличение двигательной активности. Однако против такой трактовки говорит факт преимущественного увеличения активности в темной (дифференцировочной), а не светлой части камеры. Таким образом, обусловливание проявляется в основном в форме более длительных (морфин, пентазоцин) или более частых (фенциклидин) выходов в светлый отсек камеры при том же уровне локомоций в нем. Интересно, что мотивационные свойства ранее более привлекательного темного отсека камеры после обусловливания изменяются, и ранее «спокойная» часть камеры становится способной возбуждать повышенную двигательную активность.

Представленные данные являются новыми в двух отношениях: фармакогенный подкрепляющий эффект на модели предпочтения впервые продемонстрирован на мышах; первично-подкрепляющее действие пентазоцина и фенциклидина ранее исследовали только в ситуации внутривенного СВ. Нами же выявлен и вторично-подкрепляющий эффект этих соединений.

Эмоционально-позитивное действие морфина в эксперименте на животных изучено детально и всесторонне. На всех моделях (РВС, реакция самораздражения мозга, УРП) эффект морфина опосредован активацией подкрепляющих систем мозга через опиатные рецепторы, поскольку налоксон устраняет «эйфоризирующий» эффект вещества.

Налорфин — первый препарат, который, будучи анальгетиком, не купировал, а даже провоцировал морфинный абстинентный синдром [Martin W. R., 1976]. Его эйфоризирующая способность у человека непостоянна и маскируется дисфорическими эффектами при увеличении доз. Налорфин не поддерживает СВ у обезьян, хотя имеет

некоторый подкрепляющий эффект у крыс [Collins R. J. et al., 1984]. В проведенных нами опытах отмечен пороговый вторично-подкрепляющий эффект в дозе 5 мг/кг, а при увеличении дозы у части мышей он сохранился, тогда как у других отмечалось избегание «условной» части камеры.

Значительно более достоверным был вторично-подкрепляющий эффект пентазоцина. Известно, что пентазоцин может поддерживать РСС у обезьян и крыс [Woolverton W. L., Schuster C. R., 1983; Collins R. J. et al., 1984]. Первоначальные надежды на то, что пентазоцин не будет вызывать пристрастия, которые базировались на факте отсутствия яркого абстинентного синдрома при отмене препарата, очевидно, оправдались не в полной мере. Действительно, способность вызывать физическую зависимость у препарата оказалась меньше, однако это не лишило его аддиктивных свойств, в связи с чем злоупотребление препаратом приобрело серьезные размеры.

Связано ли вторично-подкрепляющее действие пентазоцина с его предполагаемым κ -агонистическим действием? Учитывая рецепторную неселективность препарата, необходимо сравнить его эффект с более избирательными лигандами. На модели СВ у обезьян кетазоцин и этилкетазоцин не дают подкрепляющего эффекта [Woolverton W. L., Schuster C. R., 1983]. Не обладал вторично-подкрепляющими свойствами и бремазоцин при внутримозговом введении (см. ниже). Вместе с тем пентазоцин при введении мышам с выработанной реакцией различия морфина и растворителя вызывал генерализацию по типу морфина условной реакции избегания в водном лабиринте [Паткина Н. А., 1984]. Таким образом, как подкрепляющий агент пентазоцин выступает скорее в качестве μ -агониста. Сам факт такого эффекта для κ -агонистов не является новым [Cowan A. et al., 1978]. Н. Е. Shannon (1983) отмечает агонистическую активность пентазоцина также и в отношении σ -рецепторов.

В 70-х годах в США весьма широко распространилось злоупотребление фенциклидином. Введение препарата вызывает эйфорическое и «фантастическое» переживания. У обезьян внутривенное СВ продолжается при замене кокаина на фенциклидин [Slifer B. L., Balster R. L., 1983]. Эмоционально-позитивный эффект фенциклидина реализуется, вероятно, через соответствующие специфические рецепторы, что приводит к вовлечению дофаминергических и серотонинергических систем мозга [Freed W. J.

et al., 1984]. На модели РВС прослеживаются интересные закономерности. Бензоморфановые σ -агонисты (циклазопин, N-аллилнорметазопин) не поддерживают СВ подобно фенциклидину. Однако, если используются их правовращающие энантиомеры, то подкрепляющий эффект становится реальным [Slifer B. L., Balster R. L., 1983], что рассматривают как доказательство сродства (+)-бензоморфинов к фенциклидиновому или σ -рецептору.

В табл. 9 сопоставлены среднееффективные дозы исследованных препаратов по анальгетическому и вторично-подкрепляющему эффектам.

Таблица 9

Сравнительная активность исследованных препаратов по анальгетическому и вторично-подкрепляющему эффектам

Препарат	Анальгетический эффект	Вторично-подкрепляющий эффект		Показатель «наркологической безопасности»		«Аддитивный индекс»	
		АД ₅₀ , мг/кг	ПД ₃₀ , мг/кг	ПД ₅₀ , мг/кг	ПД ₃₀ /АД ₅₀	ПД ₅₀ /АД ₅₀	АД ₅₀ /ПД ₃₀
Морфин	1,63	1,78	1,64	1,09	1,01	0,91	0,99
Налорфин	3,23	—	17,5	—	5,42	0	0,18
Пентазоцин	3,59	21,8	20,6	6,07	5,74	0,16	0,17
Фенциклидин	6,48	14,8	9,8	2,28	1,51	0,44	0,66

Примечания. (—) — отсутствие эффекта; ПД₃₀ — доза, вызывающая после обусловливания увеличение времени пребывания в светлом отсеке камеры на 30%; ПД₅₀ — доза, вызывающая абсолютное предпочтение светлого отсека камеры у 50% животных; АД₅₀ — средняя анальгетическая доза.

Ряды активности по анальгетическому и вторично-подкрепляющему эффектам были не идентичны. Так, по способности подавлять «корчи» препараты расположились следующим образом: морфин > налорфин > пентазоцин > фенциклидин, а по эмоционально-позитивному эффекту в ряду происходят перемещения: морфин > фенциклидин > пентазоцин > налорфин. Интересно, что если для подавления «корчей» требовались дозы фенциклидина примерно в 4 раза больше, чем эквивалентные дозы морфина, то для выработки реакции предпочтения были необходимы в 6—8 раз большие дозы, чем для морфина. Пентазоцин и налорфин, будучи примерно в 2 раза менее активными, чем морфин по анальгетическому эффек-

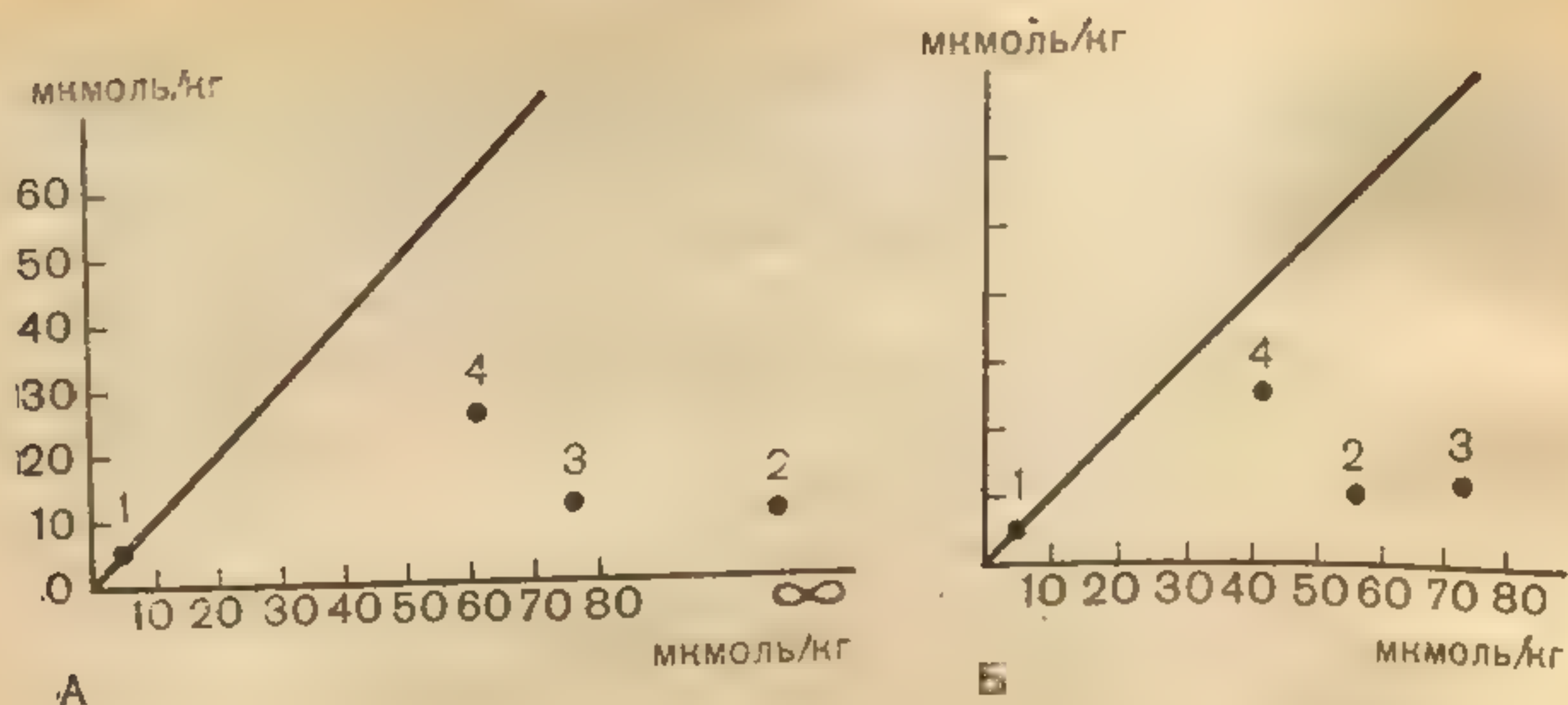


Рис. 15. Сравнение диапазонов эффективных анальгетических и подкрепляющих доз исследованных веществ.

По оси ординат — дозы, в тесте «корчей», по оси абсцисс — среднеэффективные дозы по критериям увеличения времени пребывания в «условном» отсеке камеры (А) и по числу животных, предпочитающих «условный» отсек (Б); 1 — морфин; 2 — налорфин; 3 — пентазоцин; 4 — фенциклидин.

ту, требовали 10—12-кратного превышения доз над дозами морфина для выработки реакции предпочтения.

Перечисленные факты иллюстрируют отчетливое расхождение доз, в которых проявляют свое анальгетическое и тимотропное действие исследованные опиоидные агонисты. В наглядной форме эта диссоциация представлена на рис. 15, на котором сопоставляются молярные эффективные дозы препаратов. Точка пересечения для соответствующих доз морфина лежит на биссектрисе угла, тогда как для фенциклидина, пентазоцина и налорфина она смещена вправо.

Таким образом, опыты выявили факт диссоциации анальгетической и эмоционально-позитивной активности налорфина, пентазоцина и фенциклидина. Если оба эффекта морфина отмечаются в сходном диапазоне доз, то у остальных препаратов они в большей или меньшей степени превышают анальгетические дозы. Этот факт представляется достаточно важным для того чтобы по соотношению двух доз характеризовать экспериментальную «наркологическую безопасность» анальгетика. Действительно, чем больше разрыв между болеутоляющими и эйфоризирующими дозами, тем меньший «аддиктивный потенциал» следует прогнозировать для данного препарата. В табл. 9 приведены показатели «наркологической безопасности», которые были минимальны у морфина и фенциклидина, занимали промежуточное положение у пентазоцина и были максимальными по временному критерию реакции

предпочтения у налорфина. Обратное соотношение доз (см. табл. 9) также может оказаться иллюстративным, характеризуя потенцию препарата в отношении способности вызывать пристрастие («аддиктивный индекс»).

Выделение показателей «наркологической безопасности» и «аддиктивного индекса» болеутоляющего средства может представить интерес в двух отношениях. С одной стороны, эти показатели могут способствовать определению сравнительной рецепторной специфичности основных главного и нежелательного эффектов анальгетика. Так, высокий «аддиктивный индекс» фенциклидина может рассматриваться как указание на определенную роль σ -рецепторов в реализации эмоционально-позитивного эффекта опиоидных агонистов. Предлагаемые показатели также наглядно указывают на ведущую роль μ -рецепторов в фармакогенной эйфории. С другой стороны, предлагаемые показатели, как и методический подход, лежащий в их основе в целом, могут служить мерой сравнительной характеристики традиционных и новых болеутоляющих средств, необходимой для объективного отбора перспективных соединений.

Предлагаемый подход является в известной степени развитием теоретических положений, выдвинутых Т. Thompson (1977). Он указывает, что при оценке риска развития зависимости следует учитывать три фактора: 1) терапевтическую эффективность; 2) подкрепляющую эффективность и 3) токсичность, включая способность вызывать физическую зависимость. Т. Thompson предлагает умозрительные конфигурации зависимостей доза — эффект для каждого из указанных свойств (рис. 16). «Идеальный» лекарственный препарат должен быть терапевтически эффективным в дозах, не обладающих токсическим и подкрепляющим эффектом. Лекарственное вещество с высокой степенью риска имеет свойство оказывать подкрепляющее действие в дозах, меньших, чем терапевтически эффективные. Наконец, «приемлемое» лекарственное вещество может быть лишено подкрепляющих эффектов в диапазоне малых и средних терапевтических доз. Приведенные выше результаты исследований некоторых опиатных агонистов, как нам представляется, позволяют реализовать этот принцип оценки эффективности и наркологической безопасности фармакологических средств на доклиническом этапе исследования.

Рассмотренные положения легли в основу дальнейших исследований, выполненных с такими синтетическими

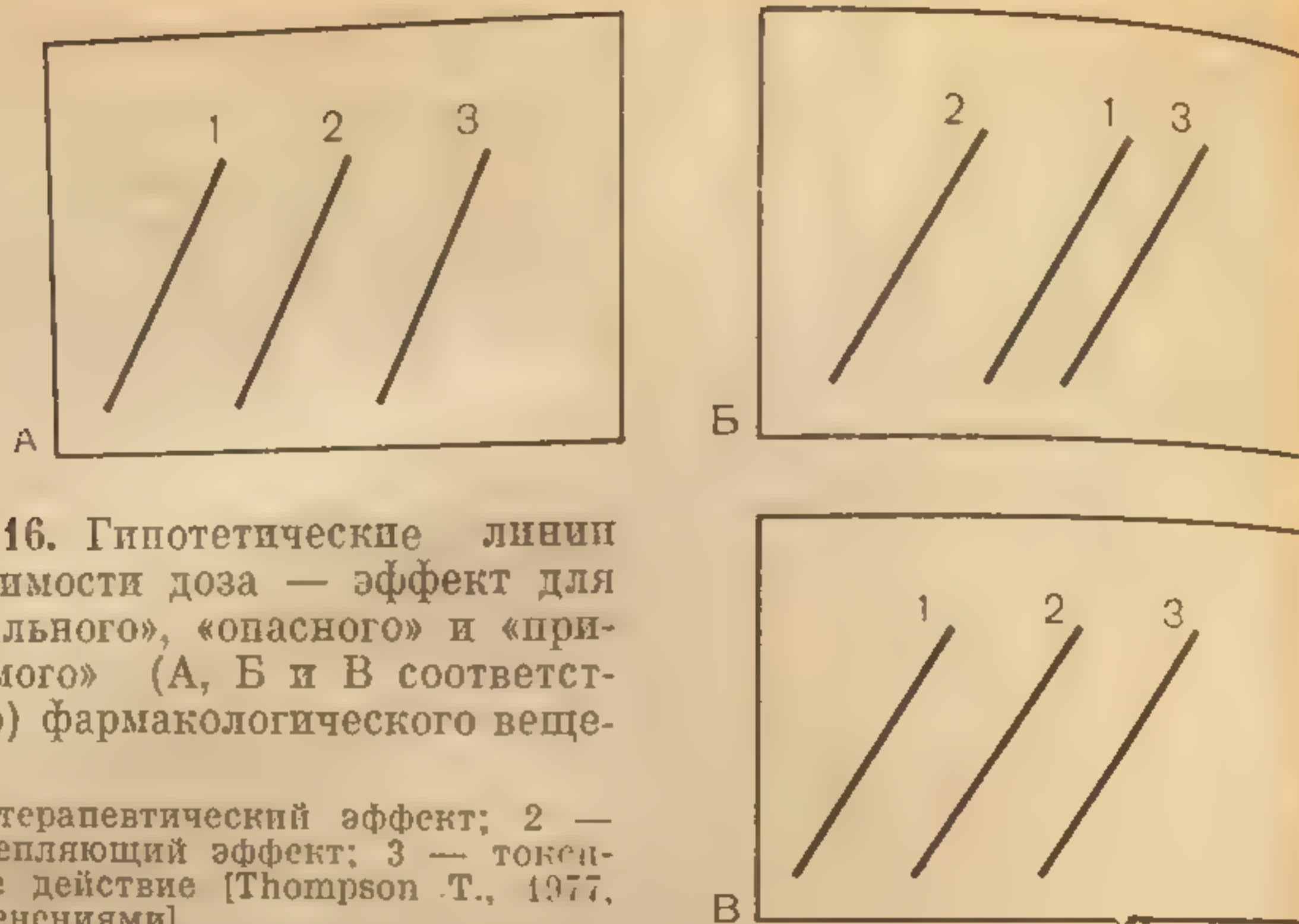


Рис. 16. Гипотетические линии зависимости доза — эффект для «идеального», «опасного» и «приемлемого» (А, Б и В соответственно) фармакологического вещества.

1 — терапевтический эффект; 2 — подкрепляющий эффект; 3 — токсическое действие [Thompson T., 1977, с изменениями].

опиоидными соединениями, как палбуфин и транс-3,4-дихлор-N-метил-N(2-(1-пирролидинил)циклогексил)-бенз-ацетамид (U-50.488). Налбуфин по классификации, предложенной W. R. Martin (1984), принадлежит к парциальным агонистам рецепторов μ -типа и используется в клинике в качестве анальгетического средства. Соединение U-50.488 рассматривается как высокоселективный лиганд μ -рецепторов, связывающийся как с их высокоаффинной, так и с низкоаффинной субпопуляциями [Tsung-Ping Su, 1985].

Налбуфин проявил себя активным анальгетиком в тесте «корчей» у мышей, среднеэффективная доза препарата составила 0,75 мг/кг. Вторично-подкрепляющие свойства налбуфина исследовали по схеме, описанной выше. До обусловливания продолжительность пребывания животных в освещенной части камеры колебалась в разных группах от $458,1 \pm 80$ до $520,7 \pm 58$ с. Всего было исследовано четыре группы мышей, которым в период обусловливания вводили налбуфин в дозах 2,5; 5; 10 и 20 мг/кг. После завершения сочетаний инъекции препарата с посадкой в освещенный отсек время пребывания в последнем находилось в диапазоне от $389,7 \pm 90,2$ с (доза 2,5 мг/кг) до $554,9 \pm 44,6$ с (доза 20 мг/кг). Ни в одной из групп не отмечено статистически достоверного сдвига временных показателей УРП, не выявлялось и какой-либо тенденции к зависимости эффекта от дозы препарата.

U-50.488 исследовали на модели «корчей» у мышей в диапазоне доз 1,25—20 мг/кг. В контрольной группе животных за период наблюдения отмечалось $38,0 \pm 7,4$ реакций после введения раствора уксусной кислоты. В дозе 1,25 мг/кг препарат не оказывал заметного действия (число «корчей» составляло $35,8 \pm 7,4$), а после введения U-50.488 в дозе 2,5 мг/кг число реакций уменьшилось до $14,5 \pm 3,9$. Практически полный анальгетический эффект проявлялся под влиянием U-50.488 в дозе 20 мг/кг ($0,5 \pm 0,3$ реакций). Доза, вызывающая подавление реакции «корчей» у 50% мышей, составила $1,64 \pm 0,45$ мг/кг.

В опытах с УРП U-50.488 исследовали в тех же дозах что и при оценке его анальгетических свойств. До обусловливания время пребывания мышей в освещенной части камеры составило $534,1 \pm 23,7$ с (группа, получавшая в последующем U-50.488 в дозе 1,25 мг/кг), $455,5 \pm 34,2$ с (2,5 мг/кг), $524,6 \pm 31,7$ с (5 мг/кг), $518,8 \pm 34,4$ (10 мг/кг) и $476,9 \pm 65,4$ (20 мг/кг). Этот же показатель при тестировании после обусловливания, т. е. посадок животных в освещенный отсек камеры на фоне действия U-50.488, был следующим: $368,8 \pm 73,5$ с (1,25 мг/кг), $409,2 \pm 61,4$ с (2,5 мг/кг), $420,3 \pm 70,4$ с (5 мг/кг), $548,9 \pm 43,0$ с (10 мг/кг) и $351,6 \pm 107,6$ с (20 мг/кг). Приведенные данные показывают, что препарат U-50.488 проявил скорее тенденцию к аверсивному, а не позитивно-подкрепляющему эффекту, однако сдвиги ни в одной из групп не достигали статистически достоверного уровня.

Таким образом, опыты с соединениями, обладающими преимущественным (налбуфин) или селективным (U-50.488) κ -агонистическим действием, подтвердили рассмотренные выше закономерности, характеризующие рецепторный профиль вторично-подкрепляющих эффектов опиоидных агонистов.

В последние годы большой теоретический и практический интерес проявляется к полусинтетическому опиоиду, полученному на базе тебаина — бупренорфину. Это соединение характеризуется высокой анальгетической активностью, продолжительным действием и сравнительно низкой токсичностью. Способность вызывать физическую зависимость у соединения сравнительно низка, что частично связывают с замедленной кинетикой взаимодействия с рецептором. В опытах *in vitro* бупренорфин и «чистый» агонист эторфин имеют высокий аффинитет ко всем подтипам опиоидных рецепторов, которые метятся ^3H -дипренорфином [Sadee W. et al., 1982]. *In vivo* ^3H -дипренорфин

и ^3H -эторфин связываются с подгруппой рецепторов, которые могут быть идентичны или включают μ -рецепторы. Бупренорфин насыщает эту субпопуляцию в агонистических дозах (до 0,5 мг/кг). В больших дозах (0,5–10 мг/кг), при которых анальгетический эффект снижается, бупренорфин связывается с оставшейся субпопуляцией, которая метится ^3H -налоксоном. W. R. Martin (1984) относит бупренорфин к парциальным агонистам морфиноподобного действия, поскольку он способен как провоцировать, так и подавлять абстинентный синдром у собак, зависимых от морфина.

В проведенных нами опытах анальгетические и вторично-подкрепляющие эффекты бупренорфина («Темгезик», фирма Reckitt and Colman, Англия) исследовались на мышах и крысах. Эксперименты показали, что бупренорфин является активным и эффективным анальгетическим соединением. Его действие характеризуется прежде всего высокой фармакологической активностью. Так, среднеэффективные дозы в опытах на мышах составили 4,64 мкг/кг (реакция «корчей» при химическом раздражении брюшины), 8,23 мкг/кг («горячие пластины»), 227 мкг/кг (тест «иммерсии хвоста»). В опытах на крысах ЭД₅₀ бупренорфина была 8,27 мкг/кг (реакция отдергивания хвоста при воздействии сфокусированного светового пучка) и 84,3 мкг/кг (тест «вокализации» при электроболевым раздражении хвоста). Как видно из данного перечня доз, бупренорфин существенно превышает по своей активности эталонный анальгетик морфин.

При увеличении доз после достижения максимального действия эффект препарата мог снижаться. Такая «кулообразная» зависимость отмечена в тестах «иммерсии» и «горячие пластины». На всех моделях в той или иной степени прослеживалась двухфазность эффекта препарата во времени. «Ранний» максимум достигался через 30–45 мин после подкожного введения, а «поздний» — через 2–4 ч после начала наблюдения. В целом анальгетический эффект препарата продолжался более 5 ч.

Вторично-подкрепляющие свойства бупренорфина в опытах на мышах оценивали по стандартной методике, изложенной выше. Препарат вводили в диапазоне анальгетических доз от 12,5 до 200 мкг/кг (пять групп мышей). Каждая из двух процедур обуславливания продолжалась в течение 60–70 мин. Продолжительность пребывания мышей в освещенной части камеры (1-я группа, доза 12,5 мкг/кг) до обуславливания составила $445,9 \pm 43,6$ с,

а после обусловливания — $540,8 \pm 63,9$ с. Соответствующие значения для других групп были: 2-я группа (доза 25 мкг/кг) — $464,0 \pm 40,5$ и $525,2 \pm 103,5$ с, 3-я группа (доза 50 мкг/кг) — $580,1 \pm 6,6$ и $431,1 \pm 104,4$ с, 4-я группа (доза 100 мкг/кг) — $434,2 \pm 59,9$ с и $467,8 \pm 74,8$ с и 5-я группа (доза 200 мкг/кг) — $482,7 \pm 41,0$ и $510,1 \pm 54,9$ с. Приведенные данные показывают, что у мышей на данной модели в анальгетическом диапазоне доз бупренорфин не проявил вторично-подкрепляющих свойств.

Рассмотренные предварительные данные позволяют, казалось бы, думать о благоприятной фармакологической характеристике бупренорфина. Однако для окончательного суждения необходимы эксперименты с дозами, превышающими анальгетические. Вероятно, бупренорфин все же не лишен аддиктивного потенциала. На это указывают данные опытов Н. А. Паткиной, проведенные на крысах.

Обусловливание проводили в течение 3 дней. Бупренорфин вводили подкожно двум группам крыс в дозах 0,1 и 2,5 мг/кг. Препаратом сравнения служил морфин в дозе 5 мг/кг. В контрольной группе крыс (обусловливание изотоническим раствором хлорида натрия) время пребывания в освещенной камере возросло на $31,5 \pm 15,7$ с, тогда как у крыс, получавших морфин, этот показатель увеличился на 460,9 с. После обусловливания бупренорфином в дозе 0,1 мг/кг у 5 из 6 крыс пребывания в «условной» камере превысило средние доверительные границы контроля (прирост по группе $163,3 \pm 90,1$ с), а после обусловливания в дозе 2,5 мг/кг положительный эффект отмечен у 4 из 6 животных (средний прирост $118,4 \pm 35,4$ с). Литературные данные указывают на умеренный или «пограничный» первично-подкрепляющий эффект бупренорфина в опытах с РВС у обезьян (см. табл. 5). В предварительной серии опытов с реакцией электрической самостимуляции у крыс Н. А. Паткина показала, что бупренорфин в дозах 0,1 и 2,5 мг/кг увеличивает число самораздражений, но этот эффект выражен в меньшей степени по сравнению с морфином. Таким образом, видимо, правильнее считать, что наряду с сильной анальгетической активностью бупренорфин обладает определенным, хотя и менее заметным, чем у морфина, аддиктивным потенциалом.

Первично- и вторично-подкрепляющие эффекты опиатов при внутримозговом введении

В первых экспериментах, продемонстрировавших подкрепляющий эффект морфина при внутримозговом введении, применяли микроинфузии в желудочки мозга. Они подтвердили первично-подкрепляющие, а впоследствии и вторично-подкрепляющие свойства опиатов [Amit Z. et al., 1976; Van der Kooy D. et al., 1982]. A. Phillips и F. G. Le Piane (1980) показали, что билатеральное введение морфина в дозах 0,2 и 2 мкг в область вентральной покрышки может служить основой для выработки УРП. Эффект опиата был специфичен, поскольку предупреждался системной инъекцией налоксона, а введение в точку, расположенную на 2,5 мм дорсальнее активной зоны, не вызывало УРП. В последующем M. A. Bozarth и R. A. Wise (1981) вырабатывали у интактных крыс инструментальную реакцию СВ морфина (разовая доза 100 нг) в вентральную тегментальную область.

Исследование возможностей выработки внутримозгового СВ морфина в пять мозговых структур (вентральная покрышка, перивентрикулярное серое вещество, латеральный гипоталамус, прилежащее ядро перегородки, хвостатое ядро) выявило, что стабильный оперантный ответ отмечается только при самоинфузиях в тегментальную область [Bozarth M. A., 1983]. Автор критически расценивает данные M. Olds (1979) о СВ морфина в латеральный гипоталамус, считая, что канюли, использованные в этой работе, могли способствовать затеканию раствора наркотика в желудочки и, кроме того, результат мог быть искажен использованием крыс, предварительно обученных оперантной реакции при электрическом самораздражении подбугорья.

В последние годы сформировалась концепция о роли вентральной тегментальной области в качестве ведущей мозговой структуры, ответственной за подкрепляющие эффекты опиатов [Wise R. A., Bozarth M. A., 1981; Bozarth M. A., 1983]. В соответствии с этой концепцией «награждающее» действие опиатов связано с активацией опиатных рецепторов вентральной покрышечной области, что ведет к возбуждению дофаминергических систем, берущих начало в этой области мозга. В качестве доказательств приводятся следующие собственные и литературные данные. Во-первых, область вентральной покрышки

является местом расположения тел и дендритов дофаминергических нейронов, содержит высокие концентрации энкефалинов, энкефалиназу и опиатные рецепторы, располагающиеся вблизи или на телах дофаминергических нейронов. Во-вторых, морфин активирует дофаминергические функции этой области, что проявляется увеличением импульсной активности клеток при микроинъекции морфина в область вентральной покрышки. Инфузия морфина в эту область увеличивает двигательную активность животных с контралатеральной асимметрией, что указывает на возбуждение дофаминергических путей. В-третьих, микроинъекция морфина в вентральную покрышку облегчает реакцию самостимуляции (РСС), является основой для выработки УРП и реакции внутримозгового СВ. РСС опиатов устраняется при локальной аппликации антагонистов опиатных рецепторов именно в покрышечную, но не в другие области мозга. В-четвертых, нейролептики и повреждения терминалей мезолимбической системы нарушают РСС опиатов. В пользу рассматриваемых представлений свидетельствует также возможность СВ амфетамина непосредственно в область прилежащего ядра перегородки [Noebel B. G. et al., 1983].

Вместе с тем не следует исключать участия других зон мозга в реализации подкрепляющих эффектов опиатов. D. Van der Kooy и соавт. (1982) показали возможность формирования УРП при билатеральном введении морфина в дозу 5 мкг в латеральную гипоталамическую область, n. accumbens и околосредовое серое вещество. В общем поведении при инъекции в первые две структуры отмечали двигательную активацию, а при введении в периаквадуктальное серое вещество (ПСВ) — иммобилизацию со вспышками активности и коротколатентную аналгезию. УРП не вырабатывалась при обусловливании путем аппликации морфина в миндалину, хвостатое ядро, n. ambiguus. M. Olds (1982) показала возможность выработки СВ морфина в область прилежащего ядра перегородки у intactных крыс. Она считает, что опиатные рецепторы n. accumbens вместе с гипоталамусом и вентральной областью покрышки являются частями единой функциональной системы и указывает на мезолимбическую систему как на важный субстрат, медирующий опиатное подкрепление.

Первично- и вторично-подкрепляющие свойства присущи не только опиатам, но и эндогенным опиоидным пептидам. J. D. Belluzzi и L. Stein (1977), J. M. Stapleton

и соавт. (1979) показали возможность СВ или выработки УРП при микроинъекции в желудочки энкефалинов или их аналогов. D-Ala²-Met⁵-энкефалинамид при введении в вентральную покрышку обуславливает развитие реакции предпочтения [Phillips A. J., Le Piane F. J., 1982; Glimcher P. W. et al., 1984a]. Выявлен также неопиоидный пептид нейротензин, обладающий «награждающими» свойствами при введении в вентральную покрышку [Glimcher P. W. et al., 1984].

Принципиально важным применительно к фармакологии опиоидов являются вопросы о сопряжении подкрепляющих и анальгетических эффектов, а также о рецепторной селективности подкрепляющих эффектов опиоидов. Н. А. Паткина и А. С. Морозова провели сравнительное исследование подкрепляющих и анальгетических эффектов некоторых опиоидных агонистов при микроинъекции в область вентральной покрышки. Крысам унилатерально имплантировали направляющие канюли в заданную область. Через 3—7 дней исследовали антиноцицептивное действие препаратов с применением термического, механического и электрического ноцицептивных раздражителей. Оценку вторично-подкрепляющих эффектов производили по методу, разработанному Э. Э. Звартау (1984).

Установка представляла собой камеру, разделенную на две половины, окрашенные в черный или белый цвет. Темная половина была дополнительно затенена крышкой с отверстиями. Камера освещалась лампой 25 Вт с матовым экраном, подвешенными на высоте 0,5 м. Опыты выполнялись в изолированной комнате при включенном общем искусственном освещении и музыкальной маскировке случайных шумов. Время пахождения животных в каждом отсеке камеры и переходы регистрировались автоматически.

Для предварительного определения исходного предпочтения крыс поочередно помещали в правый угол светлой половины и в течение 15 мин регистрировали число переходов и время пребывания в каждом отсеке. Подобное тестирование выполнялось троекратно. Затем в течение 3 дней проводили обуславливание. Для этого между двумя половинами камеры устанавливали перегородку. Животных после ложной внутримозговой инъекции помещали на 15 мин в предпочитаемую (темную) камеру. Через 2—3 ч производили инъекцию препарата или растворителя (контрольная группа) и немедленно помещали крыс на 15 мин в непредпочитаемую (светлую) камеру. На следующий день проводили заключительное тестирование по той же схеме, что и вначале опыта.

Морфин (10 мкг), пентазолин (лексир, «Гедеон Рихтер», 30—60 мкг), бремазолин («Сандоз», 20 мкг), фенциклидин (Ленинградский химико-фармацевтический институт, 20 мкг) вводили в объеме до 1 мкл с помощью микрошприца в течение 1 мин.

Микроинъекция морфина в область вентральной покрышки не сопровождалась антиноцицептивным эффектом

Вторично-подкрепляющие эффекты морфина и фенциклидина при микроинъекциях в вентральную покрышку

Время, с	Число переходов	Время, с	Число переходов
1	1	1	1
2	2	2	2
3	3	3	3
4	4	4	4
5	5	5	5
6	6	6	6
7	7	7	7
8	8	8	8
9	9	9	9
10	10	10	10
11	11	11	11
12	12	12	12
13	13	13	13
14	14	14	14
15	15	15	15
16	16	16	16
17	17	17	17
18	18	18	18
19	19	19	19
20	20	20	20
21	21	21	21
22	22	22	22
23	23	23	23
24	24	24	24
25	25	25	25
26	26	26	26
27	27	27	27
28	28	28	28
29	29	29	29
30	30	30	30
31	31	31	31
32	32	32	32
33	33	33	33
34	34	34	34
35	35	35	35
36	36	36	36
37	37	37	37
38	38	38	38
39	39	39	39
40	40	40	40
41	41	41	41
42	42	42	42
43	43	43	43
44	44	44	44
45	45	45	45
46	46	46	46
47	47	47	47
48	48	48	48
49	49	49	49
50	50	50	50
51	51	51	51
52	52	52	52
53	53	53	53
54	54	54	54
55	55	55	55
56	56	56	56
57	57	57	57
58	58	58	58
59	59	59	59
60	60	60	60
61	61	61	61
62	62	62	62
63	63	63	63
64	64	64	64
65	65	65	65
66	66	66	66
67	67	67	67
68	68	68	68
69	69	69	69
70	70	70	70
71	71	71	71
72	72	72	72
73	73	73	73
74	74	74	74
75	75	75	75
76	76	76	76
77	77	77	77
78	78	78	78
79	79	79	79
80	80	80	80
81	81	81	81
82	82	82	82
83	83	83	83
84	84	84	84
85	85	85	85
86	86	86	86
87	87	87	87
88	88	88	88
89	89	89	89
90	90	90	90
91	91	91	91
92	92	92	92
93	93	93	93
94	94	94	94
95	95	95	95
96	96	96	96
97	97	97	97
98	98	98	98
99	99	99	99
100	100	100	100

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$
 В отдельной серии опытов морфина производили на фенциклидине введения препарата в область вентральной покрышки. Таким образом, микроинъекция морфина не сопровождалась антиноцицептивным эффектом.

в течение 20 мин наблюдения. На 30-й минуте увеличился порог реакции на механическое раздражение и отмечалась аналогичная тенденция при электрической болевой стимуляции. Анальгетический эффект не проявлялся ни на одной из трех моделей после введения бремазоцина и фенциклидина. Признаки опиатного поведенческого синдрома у крыс отсутствовали, но отмечалась двигательная активация и усиление исследовательского поведения. При этом движения животных были направлены в сторону, противоположную месту микроинъекции.

Вторично-подкрепляющие свойства морфина оказались отчетливо выраженными. У всех крыс развивалась выраженная УРП. Менее заметный, но статистически достоверный эффект проявил фенциклидин. Ни у одного животного, получившего три интратегментальные микроинъекции бремазоцина (20 мкг), не отмечалось увеличения времени пребывания в светлой камере (табл. 10).

Таблица 10

Вторично-подкрепляющие эффекты морфина, бремазоцина и фенциклидина при микроинъекциях в область вентральной покрышки

Вещество	Доза, мкг	Число животных	Изменение времени пребывания в не-предпочитаемой камере после фармакологического обусловливания, с	Число животных с эффектом фармакологического обусловливания, %
Контроль (изотонический раствор хлорида натрия)	1 мкл	8	+ 13,7±22,4	0
Морфин	10	9	+ 524,3±66,1 *	100 ***
Бремазоцин	20	7	+ 32,8±15,4	0
Фенциклидин	20	6	+ 344,2±136,5 **	75 ***

* $p < 0,001$; ** $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона—Манна—Уитни); *** $p < 0,025$ (точный метод Фишера).

В отдельной серии опытов обусловливание эффекта морфина производили на фоне предварительного подкожного введения налоксона в дозе 1 мг/кг. При этом условная реакция предпочтения места не выработалась ни у одного животного.

Таким образом, микроинъекция морфина в вентральную зону покрышки проявляется эмоционально-позитивным, но не антиноцицептивным эффектом анальгетика. Тенденцию к уменьшению болевых реакций через 30 мин

после микроинъекции следует связать с диффузией препарата из места аппликации. Подкрепляющий эффект морфина специфичен, на что указывает его чувствительность к налоксону.

Как отмечалось выше, по своему рецепторному профилю морфин является неселективным агонистом преимущественно μ -опиоидных рецепторов, бремасонин имеет более выраженный аффинитет к κ -рецепторам, а фенциклидин взаимодействует со специфическими рецепторами, которые рассматривают как идентичные σ -опиоидным рецепторам.

На основании проведенного исследования можно сделать два вывода: 1) вентральная тегментальная область является триггерной зоной позитивно-подкрепляющего, но не антиноцицептивного эффекта опиатов; 2) в реализации подкрепляющего эффекта опиоидных агонистов важную роль играют μ - и σ -опиоидные рецепторы.

Последний вывод мы проверяли в дополнительных опытах с использованием более селективных опиоидных агонистов. По аналогичной схеме исследовали селективные агонисты μ -рецепторов Tyr-d-Ala-Gly-NMe-Phe-Gly-ol (DAGO) и κ -рецепторов U-50.488. При введении в область вентральной покрышки DAGO в дозе 0,1 мкг у животных отмечались двигательное оживление, экзофтальм. Анальгетического эффекта при оценке с помощью механического, термического и электрического ноцицептивных раздражителей отмечено не было. Однако DAGO проявил отчетливый вторично-подкрепляющий эффект. Если при обусловливании путем микроинъекций в вентральную тегментальную область изотонического раствора хлорида натрия время пребывания в освещенной камере возросло на 13,7 с, то при обусловливании DAGO этот же показатель увеличился на 305 с ($p < 0,02$). Соединение U-50.488 при микроинъекции в область вентрального тегмента не проявило ни анальгетического ни вторично-подкрепляющего действия.

Приведенный в данной главе материал показывает, что исследование первично- и вторично-подкрепляющих эффектов фармакологических средств представляет собой активно развивающуюся область психофармакологии, которая имеет большое теоретическое и практическое значение. Методы оперантно-обусловленного СВ позволяют объективно оценить отношение животного к наркотику, выявить индивидуальные особенности подкрепляющего эффекта по временным параметрам РВС, сопоставить

сравнительную эффективность различных веществ с аддиктивным потенциалом. УРП имеет важные особенности и достоинства. В частности, при этом методе устраняется влияние вещества на инструментальную реакцию, которое иногда затрудняет оценку РВС; тестирование подкрепляющего эффекта проводится в отсутствие препарата; метод обладает достаточной чувствительностью и может давать положительный результат даже после однократного введения вещества; УРП удобна для исследования подкрепляющих свойств при внутримозговых инъекциях, так как последние всегда сопряжены с возможностью отдаленных эффектов при повторных СВ из-за диффузии вещества; УРП позволяет оценивать изменение поведения животных под влиянием препарата и, наоборот, исследовать как позитивно-подкрепляющие, так и авersive фармакогенные эффекты.

Благодаря экспериментальным методам, базирующимся на оценке подкрепляющих свойств фармакологических веществ, появилась возможность более надежного предсказания токсикоманического потенциала новых соединений, а также получены важные результаты для понимания механизма и локализации центральных систем, ответственных за эмоционально-позитивное действие наркотических средств.

Глава 3

ВЕЩЕСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ПРИСТРАСТИЕ И ЭМОЦИОНАЛЬНО-ПОЗИТИВНЫЕ РЕАКЦИИ

Мощным толчком в развитии физиологии положительных эмоций явилось открытие феномена электрического самораздражения мозга [Olds J., Milner P., 1954]. Возможность объективной регистрации отношения животного к состоянию, вызванному электрической активацией дискретных зон мозга, позволила выявить субкортикальные и кортикальные структуры, объединенные в систему положительного подкрепления (система «награды»). Исследование эмоционально-позитивных реакций с помощью метода самостимуляции (СС) существенно прояснило механизмы системной организации эмоционального поведения [Макаренко Ю. А., 1980]. Широкое применение РСС нашла в фармакологических исследованиях механизма действия таких классов соединений, как нейролептики, транквилизаторы, психостимуляторы [Вальдман А. В. и др., 1976]. Рассмотренные в предыдущей главе данные о подкрепляющем эффекте веществ, вызывающих пристрастие, позволяют полагать, что его физиологической основой должно быть взаимодействие с системой регуляции эмоционально-положительных реакций. В связи с этим обсуждение вопроса о механизме «психической» зависимости затрагивает проблему взаимоотношения наркотических средств и системы положительного подкрепления.

Влияние опиатов и опиоидов на систему положительного подкрепления

Эйфоризирующее действие опиатов на человека давно и хорошо известно [Эрленмейер А., Солье П., 1899; Пятницкая И. Н., 1975]. Оно проявляется в ряде субъективно приятных ощущений, выраженность которых очень высока, что способствует быстрому развитию влечения к ним,носящему компульсивный характер.

Представления о процессах формирования зависимости от опиатов в экспериментах на животных долгое время

активировать на изуче
каждых 60 сек отменя
формации. Несмотря на
психотропное действие
тия к ним, эксперимент
в этом направлении до
в 1962 г. появились ка
того, что животные, ка
СВ наркотиков [Wicks J
механизма эйфоризиру
лись лишь спустя десяти
бывалось почти 20 лет
тельного подкрепления. Е
травленные исследования
феноменом опийной завис
К моменту, когда мы
ую функцию эмоциональ
формировании зависимости
температуре удалось обнаруж
торий, посвященных изуче
три однократном или повто
В 1960 г. J. Olds и R. I
в дозах 7—8.5 мг/кг угнет
сохраняется до 2 ч посл
C. L. Mitchell (1973) опубли
ное сообщение было сделан
в 1972 г.), в которой демон
законный и угнетающий) эф
ного гипоталамуса. В дозах
ности введения препарат выз
которое сменялось фазой вы
позднее при увеличении до
а 5—6-й часы от момента
требовалось токсическими
фаталь, пилорекция). Пов
5 дней приводило к развит
ему действию морфина, а
при дозах 5 и 10 мг/кг на
привыкания при дозе 20 м
характеризовалось усиленн
дений.
S. D. Glick и соавт. [Glick
Raraborn G., 1974] показали
является дозозависимым. Т
дений за 15 мин до пол
7 Заказ № 1032

основывались на изучении характера симптомов, возникающих после отмены наркотиков, и попытках их квантификации. Несмотря на огромную роль, которую играет психотропное действие опиатов в формировании пристрастия к ним, экспериментальных исследований на животных в этом направлении долгое время не проводилось. Только в 1962 г. появились экспериментальные доказательства того, что животные, как и человек, могут стремиться к СВ наркотиков [Weeks J. R., 1962]. Однако исследования механизма эйфоризирующего действия наркотиков начались лишь спустя десятилетие. Удивительно, что потребовалось почти 20 лет после открытия системы положительного подкрепления, прежде чем появились первые направленные исследования о связи функции этих систем с феноменом опиатной зависимости.

К моменту, когда мы начали эксперименты по изучению функции эмоционально-позитивных систем мозга при формировании зависимости от морфина, в доступной литературе удалось обнаружить только 7 работ из 5 лабораторий, посвященных изучению действия морфина на РСС при однократном или повторном введении.

В 1960 г. J. Olds и R. P. Travis показали, что морфин в дозах 7—8,5 мг/кг угнетает СС у крыс и этот эффект сохраняется до 2 ч после введения. S. A. Lorens и C. L. Mitchell (1973) опубликовали работу (предварительное сообщение было сделано в соавторстве с W. J. Adams в 1972 г.), в которой демонстрируется двойной (возбуждающий и угнетающий) эффект морфина на СС латерального гипоталамуса. В дозах 5, 10 и 20 мг/кг при подкожном введении препарат вызывал начальное угнетение СС, которое сменялось фазой облегчения. Эта фаза наступала позднее при увеличении дозы (соответственно 3-й, 3—4-й и 5—6-й часы от момента инъекции). Угнетение СС сопровождалось токсическими эффектами (ригидность, экзофтальм, пилоэрекция). Повторение инъекций в течение 5 дней приводило к развитию толерантности к угнетающему действию морфина, а именно, полной толерантности при дозах 5 и 10 мг/кг на 3-й и 5-й дни и неполного привыкания при дозе 20 мг/кг. Активирующее действие характеризовалось усилением в процессе повторных введений.

S. D. Glick и соавт. [Glick S. D. et al., 1973; Glick S. D., Rapoport G., 1974] показали, что двойной эффект морфина является дозозависимым. Так, при внутрибрюшинном введении за 15 мин до получасового опыта с СС морфин уве-

личивал число самораздражений (ЧСР) в дозах 1,25 и 2,5 мг/кг, не влиял в дозе 5 мг/кг и уменьшал ЧСР после введения 10 мг/кг. При повторном введении в течение 4 сут отмечена толерантность к 4-му дню как по облегчающему (2,5 мг/кг), так и по угнетающему (10 мг/кг) эффектам. Двухфазность действия морфина в зависимости от дозы выявили также С. Marcus и К. Kornetsky (1974), показавшие снижение порогов позитивного подкрепления оперантной реакции. Этот эффект отмечался после введения 4—8 мг/кг, но не 12 мг/кг. Наконец, А. Wauquier и соавт. (1974) продемонстрировали полное подавление СС гипоталамуса после подкожной инъекции морфина в сверхвысокой дозе 40 мг/кг, которое устранялось налоксоном (5 мг/кг).

Таким образом, указанные авторы выявили биполярное действие морфина, зависящее от дозы и времени введения, и возможность его модификации в процессе краткосрочных (4—5 дней) курсов инъекций. В двух упомянутых сообщениях показана возможность развития толерантности к угнетающему действию морфина на СС и «демаскировки» стимулирующего действия. Однако сведения этих авторов о развитии толерантности к стимулирующему действию морфина оказались противоположными [Lorens S. A., Mitchell C. L., 1973; Glick S. D., Rapoport G., 1974]. Следует отметить, что проводившиеся курсы инъекций были кратковременными (4—5 дней), и не было данных о состоянии эмоционально-позитивных реакций у зависимых от морфина животных. В связи с этим перед нами стояли следующие задачи: 1) изучить влияние морфина на СС при разных режимах введения по длительности (хроническом и субхроническом) и дозе для анализа реакции эмоционально-позитивных систем при разных степенях зависимости от наркотика; 2) исследовать реакцию эмоционально-позитивных систем на отмену привычного наркотического агента при разной степени зависимости и в разные периоды ее формирования. Целесообразность такого исследования, связанная с малочисленностью, неполнотой и противоречивостью литературных данных по проблеме, стала еще более очевидной в связи с появлением работ, авторы которых настаивали на угнетающем влиянии морфина на СС [Holtzman S. G., 1976; Olds M., 1976].

Влияние морфина и диацетилморфина на реакцию самотимуляции при однократном введении

Оценку влияния морфина на эмоционально-позитивные реакции, вызванные электрической стимуляцией подбурья, проводили на группе крыс, которым вводили в случайном порядке различные дозы наркотика с интервалом между инъекциями, равным 4—7 сут. На рис. 17 представлена в графической форме зависимость между дозой морфина и числом самораздражений. В дозе 1 мг/кг препарат не проявил отчетливого эффекта, однако после введения дозы 3 мг/кг отмечалась явная активация. На графике распределения длительности нажатий [Звартау Э. Э., Сидоров В. И., 1980] при этом отмечалось увеличение числа нажатий в модальной области. Заслуживает упоминания тот факт, что на фоне действия морфина достигались величины СС, которые в контроле не отмечались ни при одной из использованных интенсивностей электрического раздражения (феномен «рекрутирования»). При дозах 5—10 мг/кг в сумме не получалось определенного сдвига, что было связано с расслоением популяции на группы с альтернативной направленностью ответов (см. рис. 17). При анализе коррелятов того или иного эффекта морфина не было выявлено связи с исходной выраженностью РСС. Активация СС после этих доз отмечалась у животных с более высокой (0,1—0,15 мА) по сравнению с более низкой (0,05—0,07 мА) интенсивностью раздражения. Кроме того, особенно после введения 10 мг/кг, некоторые животные со снижением ЧСР реагировали на морфин выраженной кататонической реакцией. В дозе 20 мг/кг морфин вызывал преимущественно угнетение СС, которое коррелировало с общеугнетающим эффектом препарата ($p=0,98$).

На рис. 18 представлена зависимость между дозой и эффектом ДАМ. При анализе внутригрупповых корреляций не было выявлено связи между степенью активации СС и исходной выраженностью реакции ($p=-0,04$; $p>0,05$), интенсивностью раздражающего тока ($p=0,11$), структурой исходной поведенческой реакции, общей двигательной активности крыс. Показанный на рис. 18 эффект наблюдали через 50—90 мин после инъекции препарата. До этого времени РВС тормозилась или была полностью невозможна из-за мощного кататонического действия наркотика с выраженной мышечной ригид-

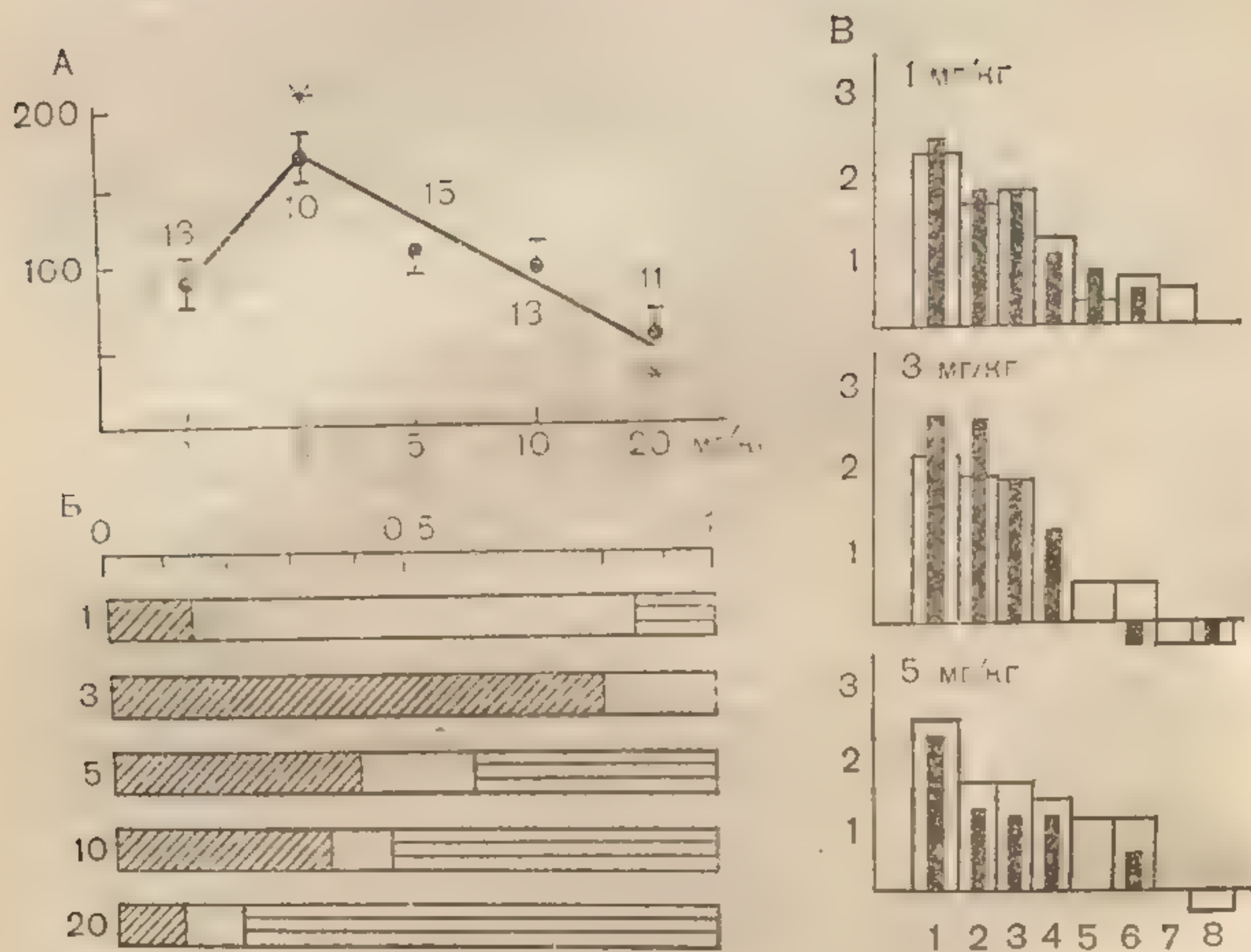


Рис. 17. Влияние морфина на РСС.

А — зависимость доза — эффект. По оси ординат — число самораздражений в процентах (контроль — 100%). По оси абсцисс — доза препарата. Цифрами указано число опытов; звездочкой обозначены достоверные изменения при $p < 0,05$. Б — распределение вероятностей активирующего действия. Светлая часть — отсутствие эффекта. Дозы морфина указаны цифрами; В — примеры распределения длительности нажатий на педаль. По оси ординат — логарифм числа нажатий данного класса длительности; по оси абсцисс — интервалы (с 1-го по 8-й соответственно 0—0,16 с, 0,16—0,32 с, 0,32—0,64 с, 0,64—1,28 с, 1,28—2,56 с, 2,56—5,12 с, 5,12—10,24 с, 10,24 с и более). Светлые столбики — до, темные столбики — после введения препарата. Столбики, направленные вниз от оси абсцисс, соответствуют отсутствию нажатий данного временного диапазона.

ностью. К кататонии постепенно присоединялись возбуждающие моторные эффекты: повышенная двигательная активность, иногда взрывообразного характера, иногда стереотипные грызения.

Активация СС ДАМ сопровождалась не только увеличением ЧСР, но и изменением оперантных характеристик реакции. Животные сильно возбуждались при СС, увеличивалось число нажатий на педаль, которое превышало число самораздражений из-за повторных нажатий во время действия одной и той же «пачки» подкрепляющих электрических стимулов. Если до введения препарата «показатель возбуждения» составлял 21%, т. е. на 100 самораздражений приходилось 121 нажатие на педаль, то пос-

Рис. 18. Влияние ДАМ на РСС.
А — запись реакции СС до (1) и после (2) введения ДАМ.
Б — теоретическая и эмпирическая доза — эффект (СС, ДАМ) обозначены достоверные изменения.

те инъекции от был 21% (коэффициент). Изменялась частота нажатий. СС влево, т. е. смещение более коротких замедлений экспоненциально, вероятно, связано с увеличением интенсивности стимуляции, поскольку отражает изменение характера оральное поведение в целом более активными вместе с тем активизируется быстрому угасанию пауз отмечалось смещение коротких пауз, что

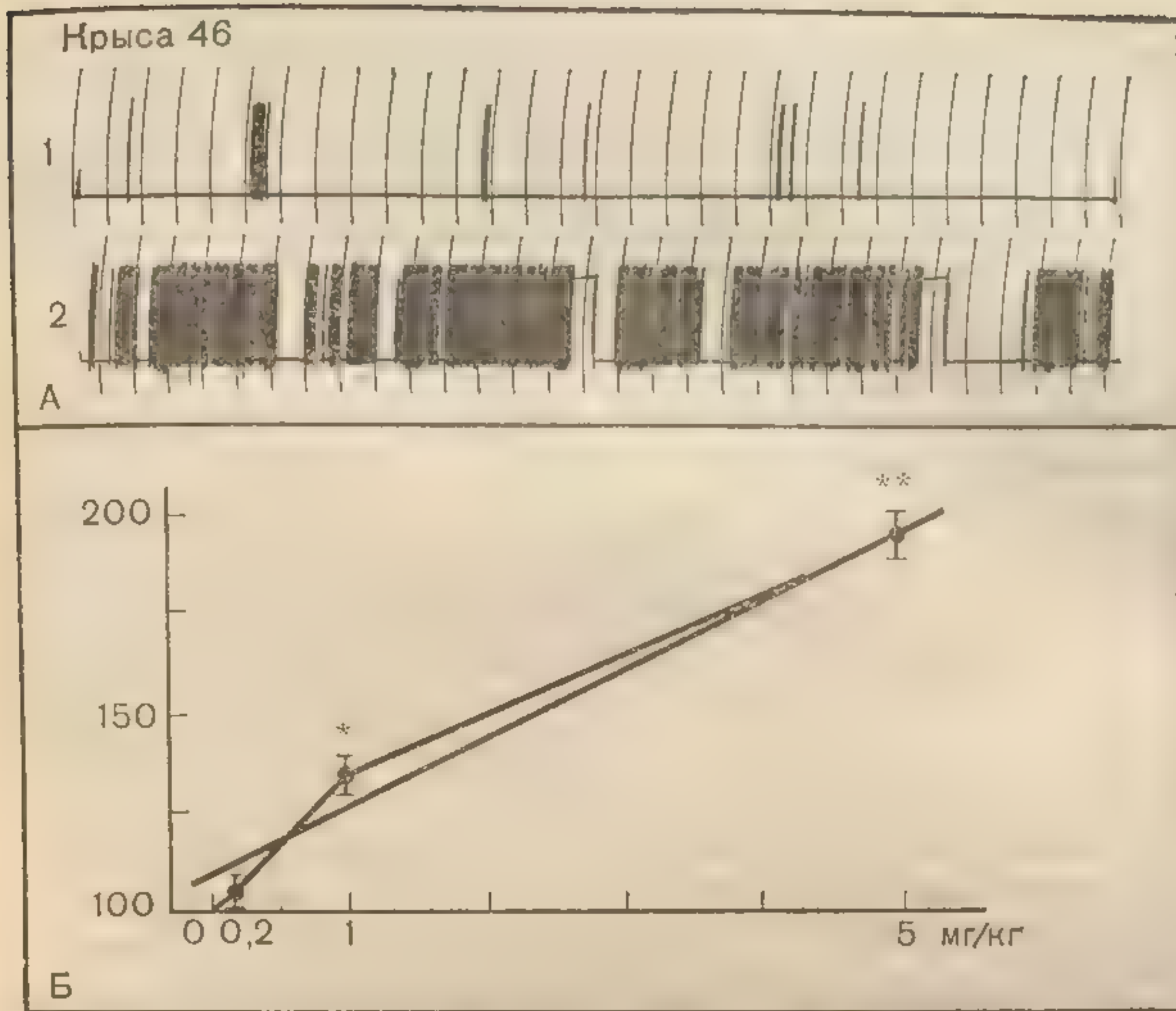


Рис. 18. Влияние ДАМ на РСС.

А — запись реакции СС до (1) и после (2) введения ДАМ в дозе 5 мг/кг; Б — теоретическая и эмпирическая линия регрессии, отражающие зависимость доза — эффект (обозначения те же, что на рис. 17); звездочкам обозначены достоверные изменения при $p < 0,02$ и $p < 0,01$ соответственно.

ле инъекции он был 26,3% ($p = 0,01$ по критерию Вилкоксона). Изменялась конфигурация распространения длительности нажатий. Общая тенденция состояла в сдвиге влево, т. е. смещении модальной длительности в сторону более коротких замыканий (50% наблюдений) или же увеличении эксцесса моды (50% случаев). Изменение связано, вероятно, с увеличением интенсивности «нагрузки», поскольку сдвиг влево всегда сопутствует увеличению интенсивности стимуляции мозга, но частично может отражать изменение характера нажатий, в частности возрастание орального компонента, для которого характерны в целом более короткие замыкания электрической цепи. Вместе с тем активация СС не носила характер стереотипной активности, поскольку выключение ЭС приводило к быстрому угасанию реакции. При анализе длительности пауз отмечалось смещение моды влево и увеличение числа коротких пауз, что соответствовало возрастанию ЧСР,

однако чаще изменения были связаны с уменьшением числа продолжительных пауз (в диапазоне 5—20 с), что приводило к превращению «пачковой» СС в непрерывную. Характерным для действия обоих препаратов было усиление нажатий на педаль, укорочение латентного периода СС (время от помещения животного в камеру до начала оперантной реакции), активное сопротивление животного при препятствии движению к педали.

Группе крыс с имплантированными в яремную вену канюлями, которые проявляли положительную реакцию в опытах с внутривенным самовведением морфина и ДАМ, вживляли электроды в латеральный гипоталамус и вырабатывали РСС. После стабилизации ЧСР животным через канюлю в вену за 60 мин до теста РСС вводили морфин в дозах 0,3—0,6 мг/кг и ДАМ в дозах 0,1—0,3 мг/кг. У всех крыс в данной ситуации отмечали активацию на 50—80% по показателю ЧСР.

Реакция самостимуляции при хроническом введении и синдроме зависимости от морфина

Эмоционально-позитивные эффекты электрической стимуляции мозга могут оцениваться в разных методических формах. Ранее были выделены два варианта РСС — «педальная» и «локомоторная» [Паткина Н. А., 1974]. Первый из них может исследоваться в двух режимах — «фиксированном» и «свободном». При «фиксированном» режиме длительность подкрепляющей серии импульсов задается экспериментатором, при «свободном» — длительность серии определяется временем нажатия на педаль. При «локомоторной» СС исследование проводится в «челночной камере», одна из половин которой выполняет роль педали. Выход животного из этой половины камеры прекращает электрическую стимуляцию.

В предварительных опытах на 5 крысах исследовали влияние субхронической пентоксикации морфином в дозах 10—20 мг/кг на РСС в «педальном» и «локомоторном» вариантах. Морфин вводили внутривенно 2 раза в сутки (в 9 и 18 ч), РСС исследовали через 1 ч после вечерних инъекций.

Первая инъекция (10 мг/кг) у 2 животных вызвала угнетение СС вплоть до полного подавления, у 1 крысы наблюдали активацию, у 2 — изменение показателей не выходило за пределы контрольных доверительных интер-

валов. Общее число самораздражений у 4 из 5 животных при повторном введении морфина достоверно увеличивалось как в ситуации «педальной», так и «локомоторной» СС, причем этот эффект у 2 крыс отмечали на 1—2-е сутки курса инъекций, а еще у 2 на 5—8-й день. У 1 животного весь период опыта ЧСР была ниже контрольной, причем у этой крысы наблюдали интенсивное грызение педалей, что и отражалось в изменении временных показателей.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг у 2 крыс сочеталось с появлением на 6—10-е сутки опыта поведенческих симптомов морфинной абстиненции, причем это сопровождалось уменьшением степени активирующего влияния морфина. У этих крыс с симптомами физической зависимости через 1 сут после последней дозы морфина отмечали признаки угнетения СС. При этом у одного животного РСС так и не восстановилась до контрольного уровня в течение 1 нед, а у другого уже на 2-е сутки абстиненции РСС по всем показателям была выше контрольного уровня. Следует отметить, что введение морфина (10 мг/кг) крысам на фоне угнетения СС после суточной абстиненции вызвало более сильную активацию РСС, чем в последние дни перед отменой (феномен «сенсibilизации»). У остальных животных практически по всем показателям РСС была сходной с той, которая наблюдалась в период действия морфина, т. е. активированной.

Таким образом, отмена морфина вызывала двоякое изменение РСС: угнетение (с последующим восстановлением и даже активацией) и активацию, причем характер абстинентной реакции коррелировал с выраженностью поведенческих симптомов зависимости.

На основе данных предварительных опытов в последующем было выполнено две серии экспериментов. В 1-й серии исследовали функцию системы «награды» в процессе формирования физической зависимости от морфина, поэтому наркотик вводился в больших и кратно возрастающих дозах. Во 2-й серии опытов динамика эффекта средних доз морфина была развернута во времени.

В 1-й серии опытов [Звартау Э. Э., 1976, 1977] РСС исследовали в «педальном» варианте с фиксированной продолжительностью (0,2—0,5 с) подкрепляющей пачки импульсов. В течение 1 нед у животных стабилизировался навык СС при порогах, поддерживающих оперантную реакцию в пределах 40 нажатий в минуту (среднее число СС за 5 мин составило 216 ± 13). Затем крысам опытной группы 2 раза в день (в 9 и 18 ч) вводили внутривенно 0,4—0,6 мл морфина. Курс инъекций состоял из трех циклов по 10 инъ-

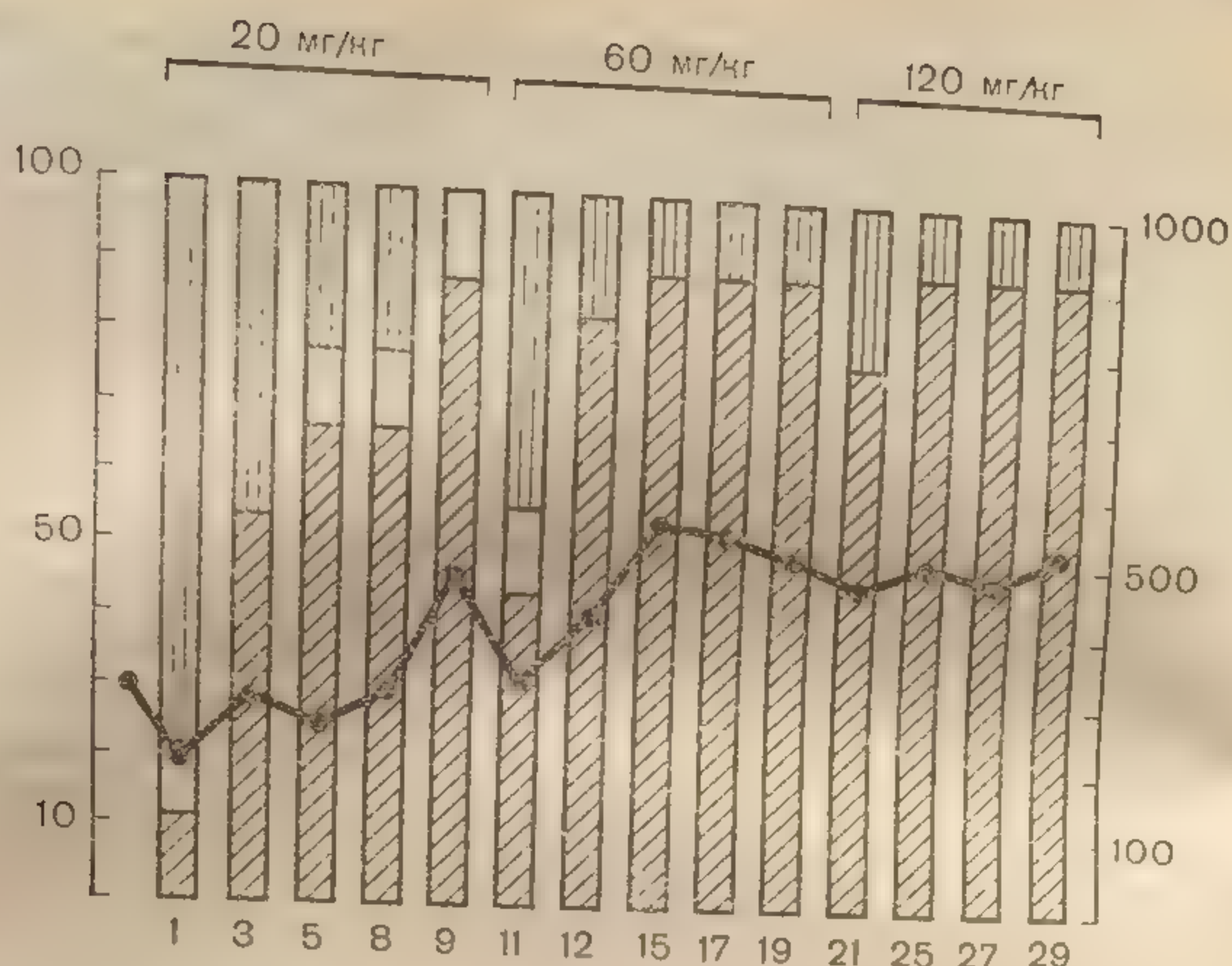


Рис. 19. Изменение РСС в процессе хронического введения морфина (1-я серия опытов).

По оси ординат справа — число самораздражений за 5 мин (на кривой кружком обведены достоверные изменения), слева процентное распределение активирующего (косая штриховка), угнетающего (вертикальная штриховка) эффектов. Светлая часть столбика — отсутствие изменений числа самораздражений по сравнению с контролем; по оси абсцисс — порядковые номера инъекций морфина.

екций каждый. В первом цикле (инъекции 1—10) разовая доза составляла 20 мг/кг (40 мг/кг в сутки), во втором цикле (инъекции 11—20) — 60 мг/кг (120 мг/кг в сутки), в третьем — 120 мг/кг (240 мг/кг в сутки). Действие морфина на СС оценивали через 40 мин после введения. Двум животным контрольной группы по аналогичной схеме вводили 0,5 мл изотонического раствора натрия хлорида, а у 4 крыс РСС определяли в таком же временном режиме, но без каких-либо инъекций.

У всех контрольных животных, в том числе получавших изотонический раствор натрия хлорида, не происходило статистически значимых изменений РСС (ЧСР в контрольном периоде 192 ± 12 , а на 15-й день опыта — 180 ± 17). На рис. 19 представлены суммарные данные о влиянии повторных инъекций морфина на СС в опытной группе. Во время первого цикла введения не наблюдали достоверных изменений СС, что отчасти связано с вариабельностью реакций на препарат у отдельных животных. Обнаружена тенденция к угнетению СС после 1-й инъекции и появлению активации в конце 1-го цикла (инъекция 9). В начале второго периода введения (60 мг/кг) наметившаяся активация исчезает (инъекции 11—12),

однако с 7-го дня в стойкий и высокостойкий и быстрое восстановление дозы до 1: уменьшалось при повторении картина угнетения СС. Видно, что при первом угнетающем действии в процессе повторных инъекций 3—5-му дню опыта, к толерантности к угнетению к облегчающему опыту (инъекции 3—5 у отдельных животных 2-го и 3-го циклов, по числу животных, у которых снижается. 3-го циклов отмечалось животных с активирующим. При введении морфина использовались в опыте характер СС окажут в Действительно, у крыс на введение морфина, раженной кататонии эффект на эмоциональные действия больших доз малые формы поведения, рывистые движения и вание», однако в этот Состояние абстиненции: 1) кратковременная задержка введения в дозе 5 мг/кг внутримышечной [Звартау Э. Э. РСС (рис. 20). Число меньшего, чем исходное. Полная отмена морфина водила к угнетению СС в течение 1-2 суток СС еще находилась

однако с 7-го дня введения (инъекция 15) наблюдали стойкий и высокодостоверный эффект облегчения СС. Повышение дозы до 120 мг/кг (инъекция 21) несколько уменьшало активирующее действие, которое вновь восстанавливалось при повторных введениях в 3-м цикле. Более детальная картина влияния морфина предстает при анализе индивидуальных реакций. На рис. 19 показано процентное распределение разнонаправленных сдвигов РСС. Видно, что при первом введении морфина доминирует угнетающее действие на СС, причем к этому действию в процессе повторных инъекций развивается толерантность (к 5-му дню опыта, инъекция 9). Более того, на смену толерантности к угнетающему действию появляется тенденция к облегчающему эффекту, начиная со 2—3 дней опыта (инъекции 3—5). Рецидивы угнетающего эффекта у отдельных животных заметны при первых инъекциях 2-го и 3-го циклов, причем степень этого действия, судя по числу животных, у которых РСС уменьшалась, последовательно снижается. Во все остальные периоды 2-го и 3-го циклов отмечалось абсолютное преобладание числа животных с активирующим эффектом.

При введении морфина в таких больших дозах, какие использовались в опыте, можно было ожидать, что на характер СС окажут влияние нейротоксические свойства. Действительно, у крыс отмечали кататоническую реакцию на введение морфина, однако в период максимально выраженной кататонии отмечали и стойкий облегчающий эффект на эмоционально-позитивные реакции. На высоте действия больших доз морфина отмечали и другие аномальные формы поведения: стереотипные грызения, порывистые движения по камере, «замирание», «вальсирование», однако в этот период усиливалась и СС.

Состояние абстиненции провоцировали тремя способами: 1) кратковременным «воздержанием» — 16—18-часовая задержка введения наркотика после инъекций 8 и 18; 2) полной отменой препарата и 3) введением налорфина в дозе 5 мг/кг внутривентрально на высоте действия наркотика [Звартау Э. Э., 1978]. Задержка очередной инъекции приводила к резкому и достоверному подавлению РСС (рис. 20). Число нажатий снижалось до уровня, меньшего, чем исходный в контрольном периоде ($p < 0,02$). Полная отмена морфина после 30-й инъекции также приводила к угнетению СС. Этот эффект достигал наибольшей интенсивности в 1-е сутки после отмены, на 3—5-е сутки СС еще находилась на уровне ниже контрольного.

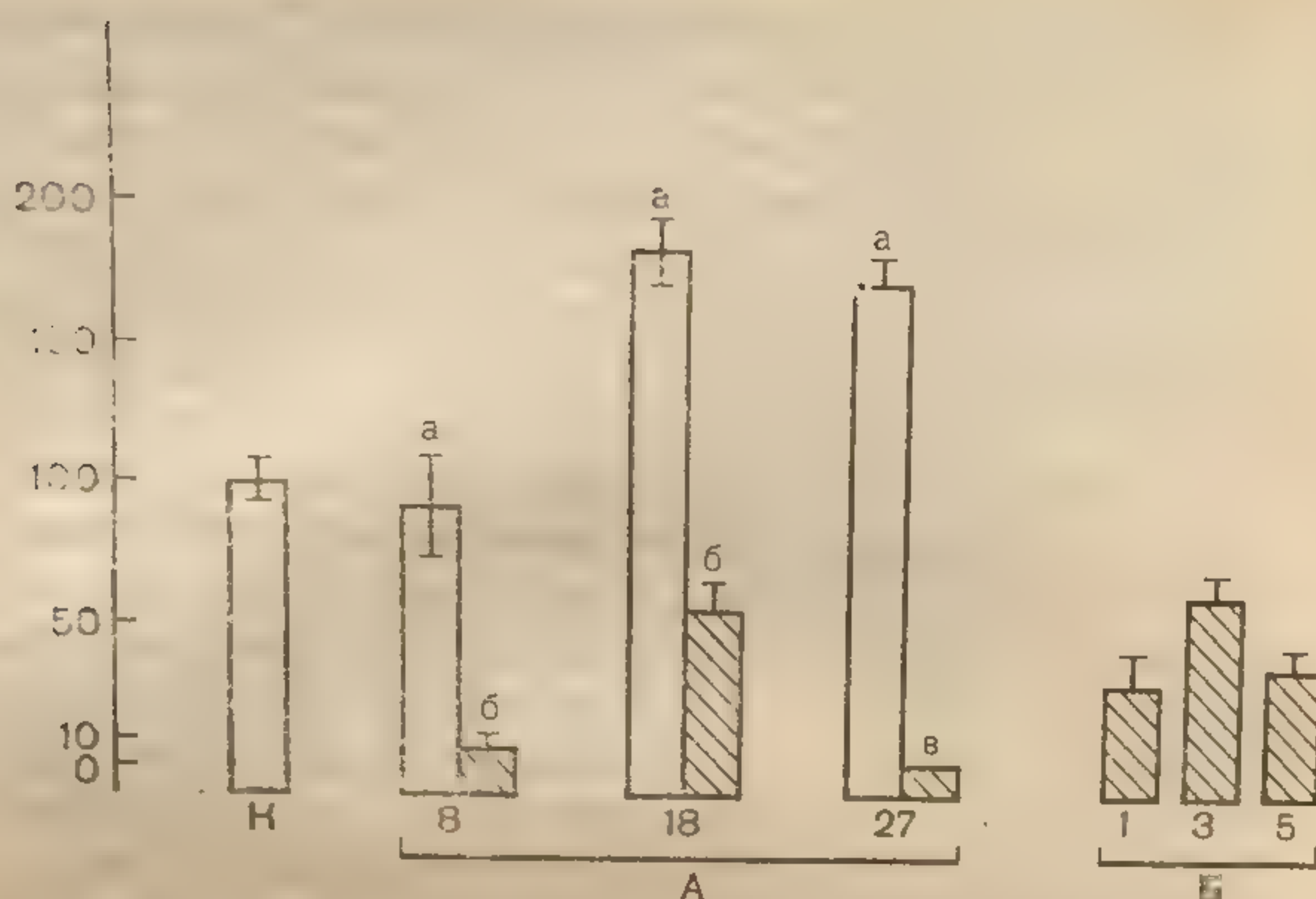


Рис. 20. «Синдром отмены» морфина по тесту самораздражения гипоталамуса (1-я серия опытов).

По оси ординат — число самораздражений по отношению к контролю (K), принятому за 100%. А — число самораздражений через 1 (a) и через 16—18 ч (b) после введения морфина (цифры под столбиками — номера инъекций); в — эффект налорфина; Б — отмена морфина (цифры — дни отмены).

По сравнению с исходной величиной реакции снижения ЧСР в изучавшиеся временные интервалы было достоверным (p для трех временных интервалов, указанных на рис. 20, соответственно меньше 0,0001, 0,01 и 0,001).

Максимальная степень угнетения СС была отмечена при абстиненции, спровоцированной введением налорфина. Эффект препарата исследовали через 30 мин после введения и на высоте активирующего действия морфина. Во всех случаях наблюдали полное давление СС, реакция не инициировалась и после 30—50 «затравочных» раздражений, произведенных экспериментатором. Эффект налорфина развивался очень быстро, через 2—6 мин после введения.

Абстинентные проявления, спровоцированные тем или иным способом, выражались также в изменениях общего поведения. Наблюдались сдвиги общей двигательной активации (чаще заторможенность, иногда навязчивая гиперактивность), была отчетливо выражена пилоэрекция, отмечались одышка, диарея. Характерными были жевательные движения, потягивания, чиханье, движения типа «отряхиваний мокрой собаки». Типично исчезновение ка-

татонии, сужение глазной щели. Анальгетический эффект морфина не просто исчезал, а развивалась гипералгезия. Так, животные проявляли признаки болевой реакции на ранее подпороговые раздражения, болезненно реагировали на взятие руками, полностью исчезало грызение.

В задачу 2-й серии опытов входило исследование динамики РСС в процессе длительного введения морфина в умеренных дозах. Предполагалось, что такая схема опыта позволит «развернуть» во времени изучаемые сдвиги и более определенно выявить направленность абстинентной реакции эмоционально-позитивных систем. Морфин вводили в течение $1\frac{1}{2}$ — $2\frac{1}{2}$ мес в дозе 10 мг/кг на инъекцию, причем первые 2 нед 2 раза в день, а в последующие — однократно. Этап опыта, на котором производили двукратные введения, обозначали I периодом, последующие месячные циклы — II и III периодами опыта.

Как видно на рис. 21, в I период морфин вызывал активацию СС (ЧСР составила $162,6 \pm 13,9\%$ по сравнению с контролем). Как и в предыдущей серии опытов, первая доза не вызывала облегчения или даже подавляла РСС, однако к этому влиянию развивалось привыкание. Интересное взаимоотношение между полярными влияниями на оперантную реакцию выявляется путем сравнения СС при разной интенсивности раздражения. Так, у крысы 11 морфин вызывал такие поведенческие реакции, как периодические застывания, «вальсирование», порывистые движения. При силе тока 0,07 мА в I периоде опыта это приводило к конкурентному подавлению оперантной реакции. Однако при увеличении интенсивности стимуляции (0,1 мА) эти сопутствующие поведенческие сдвиги тормозились и доминировала РСС.

У крысы 13 наблюдали обратную ситуацию — достоверное облегчение СС выявлялось при меньшей интенсивности ЭС. Однако в контрольных опытах при 0,1 мА достигался максимум оперантного ответа, за которым следовало при увеличении силы тока снижение ЧСР параллельно с резким уменьшением длительности каждого нажатия. В I периоде введения морфина у этой крысы при силе тока 0,1 мА отмечали резкое уменьшение длительности нажатий ($0,15 \pm 0,02$ с по сравнению с $0,3 \pm 0,02$ в контроле, $p < 0,01$), что указывает на усиление поведенческого эффекта раздражения, однако амбивалентного по своему психофизиологическому содержанию. Во II периоде у этого животного ЧСР увеличивалось, так же как и время единичного замыкания цепи ($0,28 \pm 0,02$ с). В це-



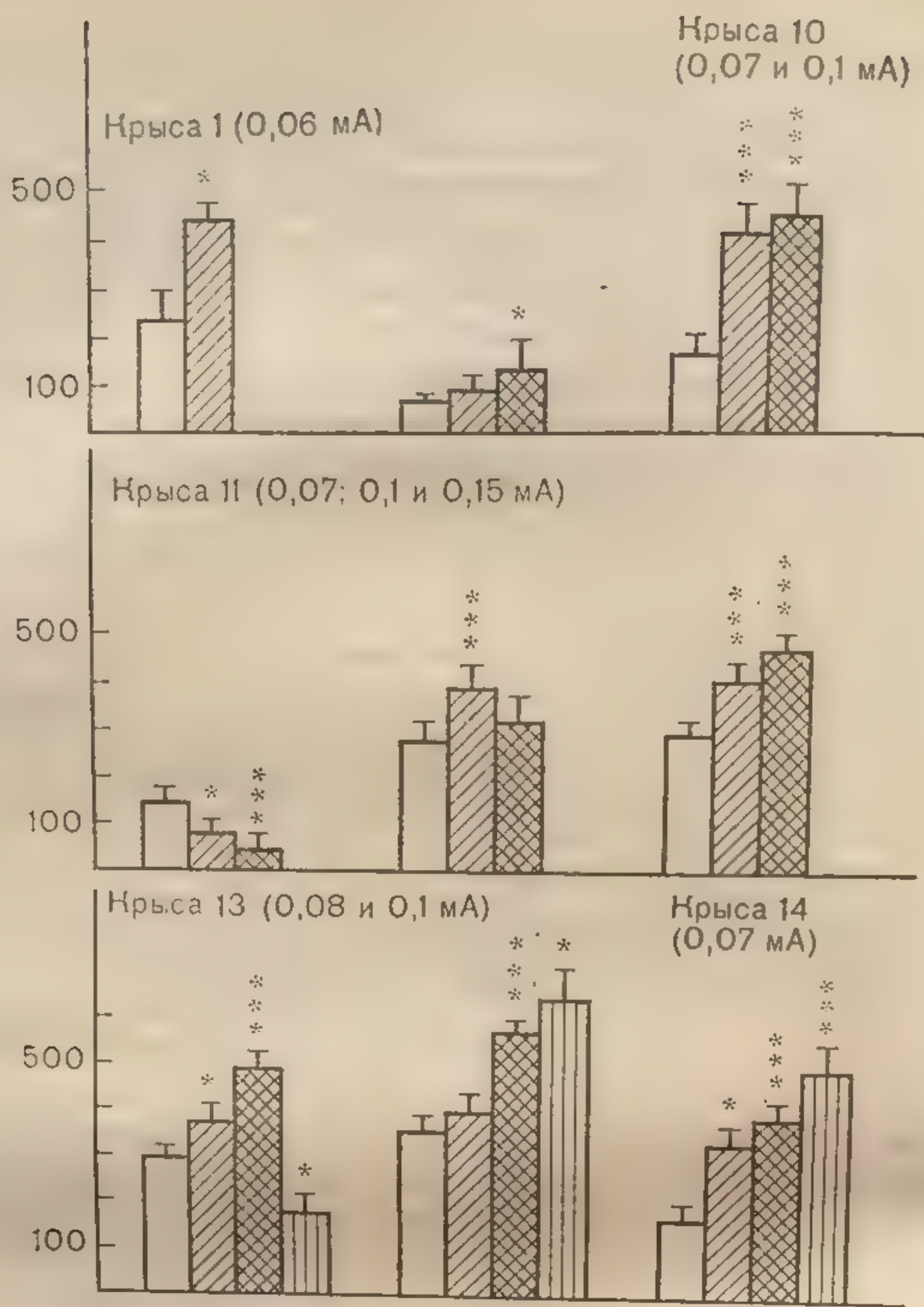


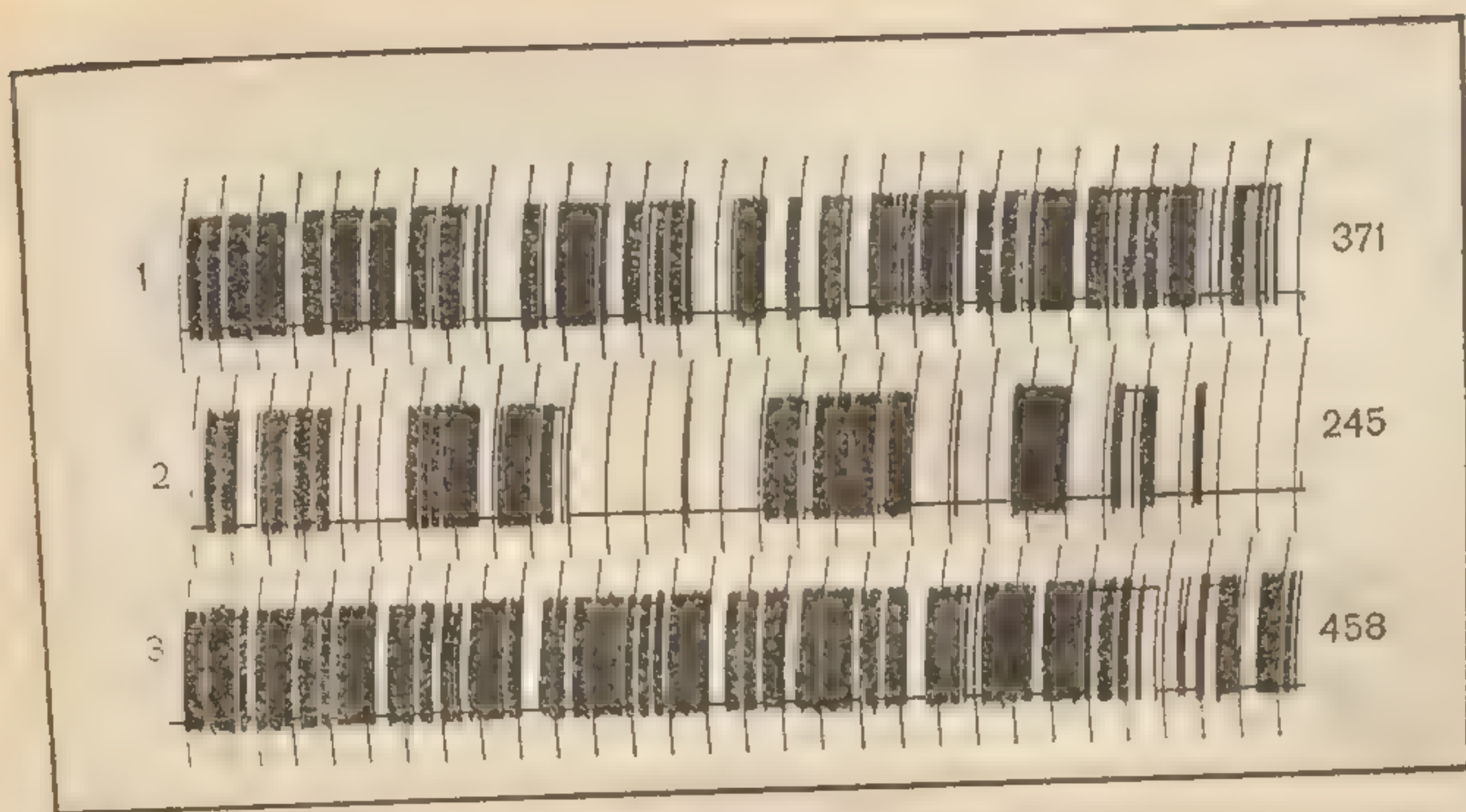
Рис. 21. Изменение количества самораздражений при длительном введении морфина.

По оси ординат — число самораздражений в контрольном периоде (светлые столбики), в I (косая штриховка), II (в клетку) и III (вертикальная штриховка) периодах опыта соответственно. В скобках указана интенсивность ЭС. Звездочками обозначены достоверные изменения при $p < 0,05$; $p < 0,02$ и $p < 0,001$ соответственно.

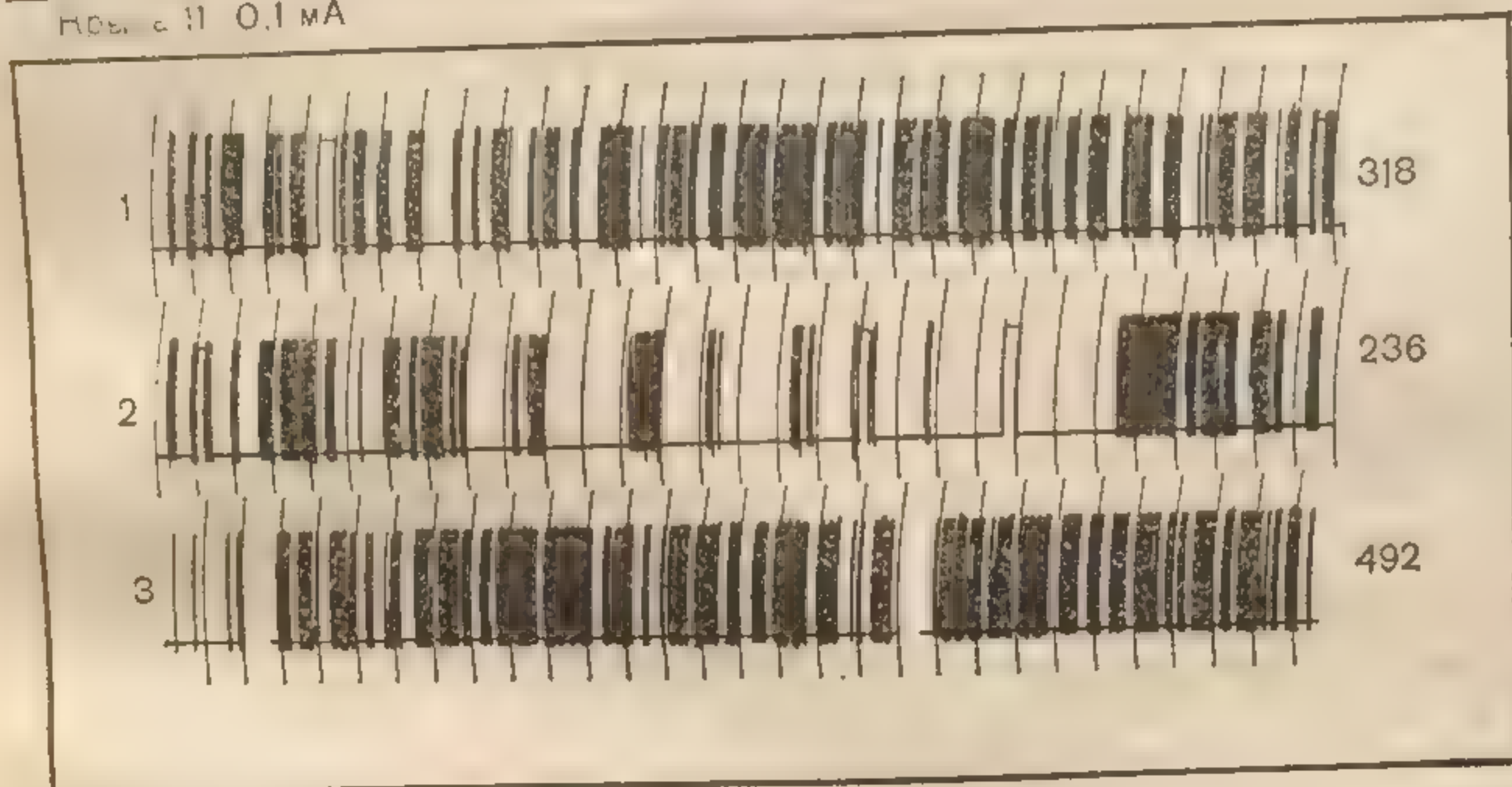
лом у животных, реагировавших на морфин активацией РСС, обнаружили отрицательную корреляцию между исходной ЧСР и выраженностью облегчающего эффекта наркотика ($\rho = -0,73$; $p < 0,025$). В I периоде не отмечалось развития толерантности к облегчающему действию морфина. Если же очередную инъекцию пропускали, то после такой «суточной» абстиненции наблюдали значительное усиление эффекта морфина (феномен «сенсбилизации») (рис. 22).

Рис. 22. «Сенсбилизация» на фоне абстиненции. 1 — эффект морфина (11) и 3-суточное на фоне абстиненции. Длительность инъекций.

Продолжение инъекций терпелось сохранение парата на РСС (среднее у одного животного). Только у одного животного намечалась тенденция к снижению, что при болевом морфинизме сопровождается прогрессивным снижением тока (сила тока 0,07 мА). Тенденция к снижению наблюдалась у 2 крыс. Тенденция к снижению наблюдалась у 2 крыс. Тенденция к снижению наблюдалась у 2 крыс.



Крыса 11, 0,1 мА



Крыса 13, 0,08 мА

Рис. 22. «Сенсибилизация» к эффекту морфина после пропуска очередных инъекций.

1 — эффект морфина (10 мг/кг); 2 — запись СС после суточного (крыса 11) и 3-суточного (крыса 13) пропуска инъекций; 3 — эффект морфина на фоне абстиненции. Цифры около записей — число самораздражений.

Продолжение инъекций морфина (II период) характеризовалось сохранением активирующего влияния препарата на РСС (среднее ЧСР составляло $199 \pm 23,4\%$). Только у одного животного (крыса 11, сила тока 0,1 мА) наметилась тенденция к снижению прироста ЧСР. Примечательно, что при большей силе тока (0,15 мА) толерантность не развивалась. Двигательные реакции, вызываемые морфином, сохранялись и даже усиливались, что приводило к прогрессированию торможения СС у крысы 11 (сила тока 0,07 мА). РСС в III периоде инъекций наблюдали у 2 крыс. Тенденции, выявленные ранее, сохра-

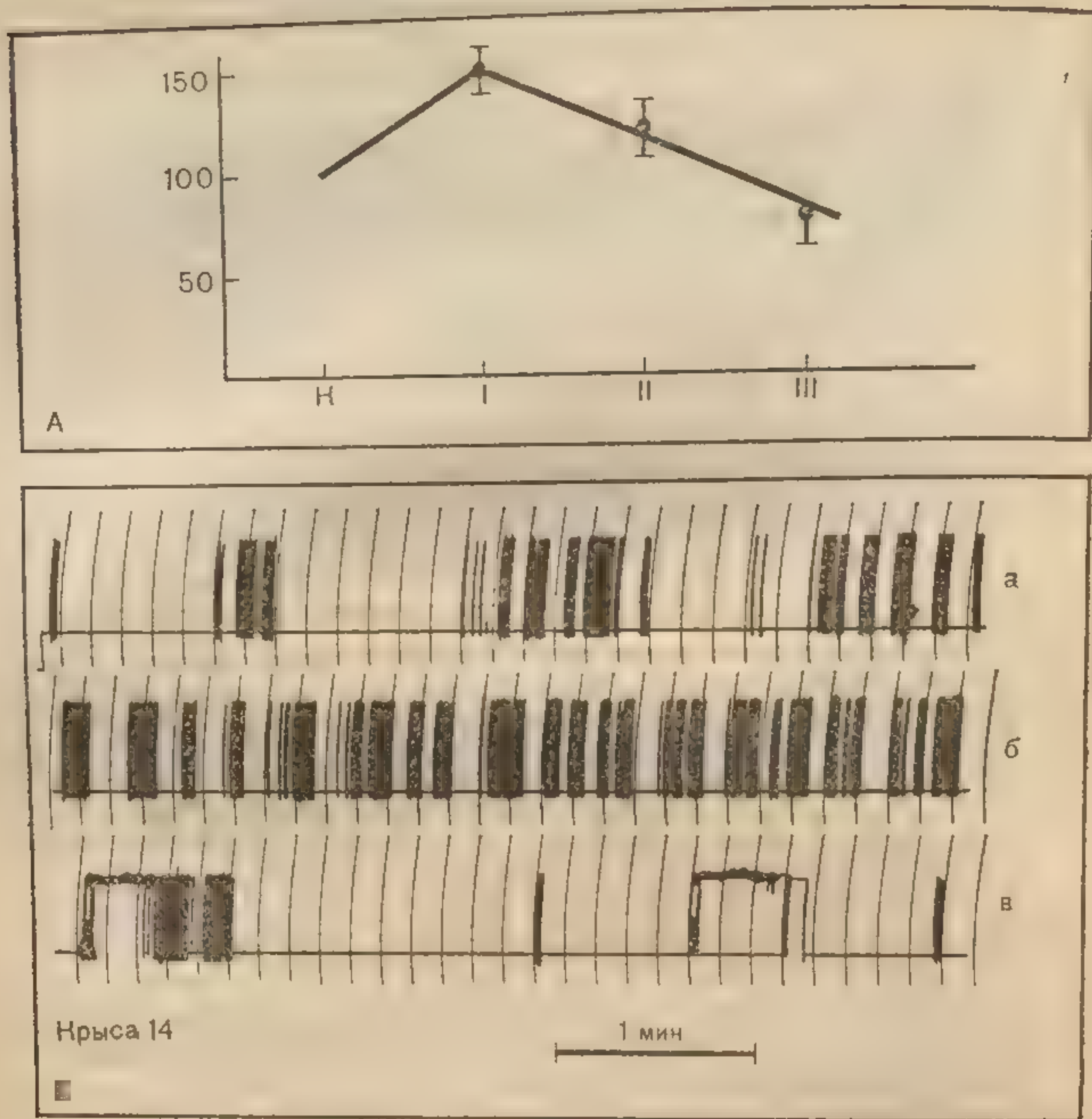


Рис. 23. «Абстинентные» сдвиги РСС в разные периоды хронического введения морфина (2-я серия опытов).

А — по оси ординат — число самораздражений в процентах к контролю, по оси абсцисс — периоды опыта; Б — записи РСС в контроле (а), I (б), III (в) периодах опыта (крыса 14). Записи сделаны после суточной задержки инъекций морфина.

нились и в этом периоде, но у крысы 13 при меньшей интенсивности раздражения РСС подавлялась, что коррелировало с прогрессированием сопутствующих поведенческих реакций (порывистые движения, импульсивные побегки).

Пробы на «суточную» абстиненцию, которые проводились в I периоде введения, показали однотипную картину. При величинах силы тока, сочетающихся с вызванной морфином активацией СС, ЧСР превышало контрольный уровень (рис. 23), однако при меньшей интенсивности стимуляций (крысы 10, 11 и 13, сила тока 0,07, 0,1 и 0,08 мА соответственно) или не изменялось или снижалось. Во II периоде только у крыс 10 (сила тока 0,1 мА)

и 11 (сила тока 0,15 мА) сохранилось достоверное облегчение, у остальных животных показатели не отличались от контрольных или были ниже них. В III периоде «абстинентная» СС была ниже контрольной. Таким образом, динамика абстинентной реакции выявила две фазы ее развития и два типа абстинентной реакции — начальное облегчение (реакция I типа) и последующее угнетение СС (реакция II типа), причем скорость смены фаз зависит от выраженности эмоционально-позитивного ответа, определяемого силой раздражающего тока.

Реакция самостимуляции как маркер мотивационно-эмоциональных эффектов, определяющих пристрастие к опиатам

Реакция СС является условной инструментальной реакцией, показатели которой определяются в первую очередь характером и интенсивностью центральной «награждающей» стимуляции. Оба исследованных вещества (морфин и ДАМ) вызывали изменение СС, имитирующее эффект увеличения силы раздражающего тока в «позитивном» диапазоне. Это проявлялось увеличением ЧСР, укорочением латенции возвращения при локомоторной СС, увеличением эксцесса или сдвигом влево мод длительности нажатий и пауз, увеличением силы нажатий и эмоционального возбуждения во время опыта, укорочением латентного периода реакции СС, сопротивлением прекращению опыта и др. Активация СС не коррелировала с изменениями спонтанной двигательной активности и персеверативным поведением. Таким образом, данный эффект опиатов может рассматриваться как специфический.

Способностью активировать РСС обладают не только морфин и ДАМ, но и другие опиоидные агонисты — фентанил, эторфин, метадон [Preshaw R. L. et al., 1982; Pollerberg G. E. et al., 1983]. Вещества смешанного агонист-антагонистического действия влияют на СС неоднозначно. Так, пентазоцин снижает, а циклазоцин и налорфин не изменяют пороги СС; РСС облегчается дипренорфином и фенциклидином [Kornetsky S., Wheeling H. S., 1982; Pollerberg G. E. et al., 1983].

Феномен «рекруитирования», т. е. большего эффекта стимуляции мозга на фоне действия опиатов по сравнению с максимальным эффектом в контроле, может иметь двойную природу. С одной стороны, он может трактоваться как следствие фармакологической сенсibilизации, при-

водящей к увеличению пространственной суммации нейрональных элементов «награды», находящихся в зоне стимуляций, расширению зоны «подпороговой каймы». С другой стороны, «рекрутирование» может отражать изменение баланса систем положительного и отрицательного подкрепления в связи с торможением опиатами системы «наказания» (см. главу 4).

Увеличение дозы морфина и ДАМ приводит к уменьшению активирующего действия и даже торможению СС. Теоретически уменьшение «оперантного выхода» может определяться снижением уровня бодрствования, дефицита сенсомоторной интеграции, конкурирующей поведенческой активностью. При введении больших доз опиатов наблюдались кататоническая реакция, двигательная ажитация, общеседативный эффект. Эти проявления были отчетливо выражены во всех пробах с угнетением РСС и, вероятно, являются причиной снижения ЧСР. Однако они не могут рассматриваться как следствие уменьшения «награды», поскольку в ситуации СВ животные «добровольно» доводят себя до состояния выраженной опиатной интоксикации и, кроме того, при введении препаратов в дозах, вызывающих общеугнетающий эффект, вырабатывается условная реакция предпочтения места (см. главу 2).

В наших опытах исследовалась РСС латерального гипоталамуса, при которой, как принято считать, вовлекаются волокна медиального продольного пучка, представленные нисходящими к покровке быстропроводящими волокнами и восходящими дофаминергическими немиелинизированными путями от вентральных тегментальных ядер [Wise R. A., Bozarth M. A., 1981]. Следует отметить, что в последнее время точность топографического соотношения точек СС и дофаминергических путей в латеральном подбугорье пересматривается [Gratton A., Wise R. A., 1983]. Известно, что действие морфина качественно и количественно отлично при СС разных участков мозга, например медиальной фронтальной коры, области голубого пятна, черной субстанции [Esposito R. U., Kornetsky S., 1978; Kornetsky S., Wheeling H. S., 1982]. Несодназначность эффекта морфина, видимо, отражает в какой-то степени участие тех или иных моноаминергических систем в реализации гедонического действия опиата. Принципиально важные результаты были получены С. Л. Е. Broekkamp (1976), который впервые показал, что угнетающие и стимулирующие влияния морфина на РСС топографически разделены. Облегчение СС отмечается при микроинъекции морфина в задний латеральный гипоталамус и особенно

вентральные
вызывает мик
серое вещество
явления
вентральные
длительного
Аргумент
тормозных
ченные нами
реакции этих
Первые из
зывают немот
тральным гла
Однако к угне
с общедепресс
быстро разви
дозе 10 мг/кг
пределах 9 де
опытов). В от
РСС морфин
чительную на
чески только
дения 10 мг/кг
которые можн
рующему дей
проявлялась в
ной ажитации
толерантности
поставить с
Mirin S. M.,
о сохранении
вия ДАМ у
наркотика. S
С. А. Борисен
сти к облегча
день. Однако
3 мг/кг) дози
различия да
Представле
вентральных
реакций II ти
мени введени
тельном введе
является двух
но-позитивны
8 Заказ № 1032

вентральную область покрышки. Торможение СС сопровождается микроинъекции морфина в околосинаптическое серое вещество и голубое пятно. Именно эти исследования явились первым толчком к формированию гипотезы о вентральной тегментальной области как фокусе подкрепляющего эффекта опиатов (см. главу 2).

Аргументом в пользу гетерогенности активирующих и тормозных влияний морфина на РСС являются и полученные нами данные о различной временной динамике реакции этих эффектов на повторные введения опиата. Первые инъекции морфина в дозах 10—20 мг/кг не вызывали немедленного усиления РСС. Эффект был или нейтральным или депримирующим, особенно в дозе 20 мг/кг. Однако к угнетающему влиянию, которое коррелировало с общедепрессивным действием препарата, сравнительно быстро развивается толерантность (от 2 до 8 дней при дозе 10 мг/кг, по данным предварительных опытов, и в пределах 9 дней при дозе 20 мг/кг, по данным 1-й серии опытов). В отличие от угнетающего эффекта активация РСС морфином проявила в наших опытах очень незначительную склонность к развитию привыкания. Фактически только у 2 животных (крысы 11 и 13) после введения 10 мг/кг на 2—3-м месяце были получены данные, которые можно трактовать как толерантность к активирующему действию морфина, однако эта «толерантность» проявлялась на фоне характерной морфинной двигательной ажитации. Эти данные о незначительном развитии толерантности к активации РСС морфином интересно сопоставить с клиническими наблюдениями [Meyer R. E., Mirin S. M., 1979; Kornetsky S., Wheeling H. S., 1982] о сохранении без ослабления «эйфоризирующего» действия ДАМ у наркоманов, толерантных к другим эффектам наркотика. S. D. Glick и соавт. (1973), Ю. В. Буров и С. А. Борисенко (1980) сообщили о развитии толерантности к облегчающему действию морфина на СС на 4—7-й день. Однако исследователи использовали меньшие (2,5—3 мг/кг) дозы наркотика, что, возможно, и определяет различия данных.

Представляет интерес выявление двух типов абстинентных реакций. Как следует из рис. 23, абстинентная реакция II типа определяется большей (по дозе или времени введения) степенью интоксикации. При продолжительном введении небольших доз морфина наглядно выявляется двухфазность абстинентных сдвигов эмоционально-позитивных реакций, особенно отчетливо она видна

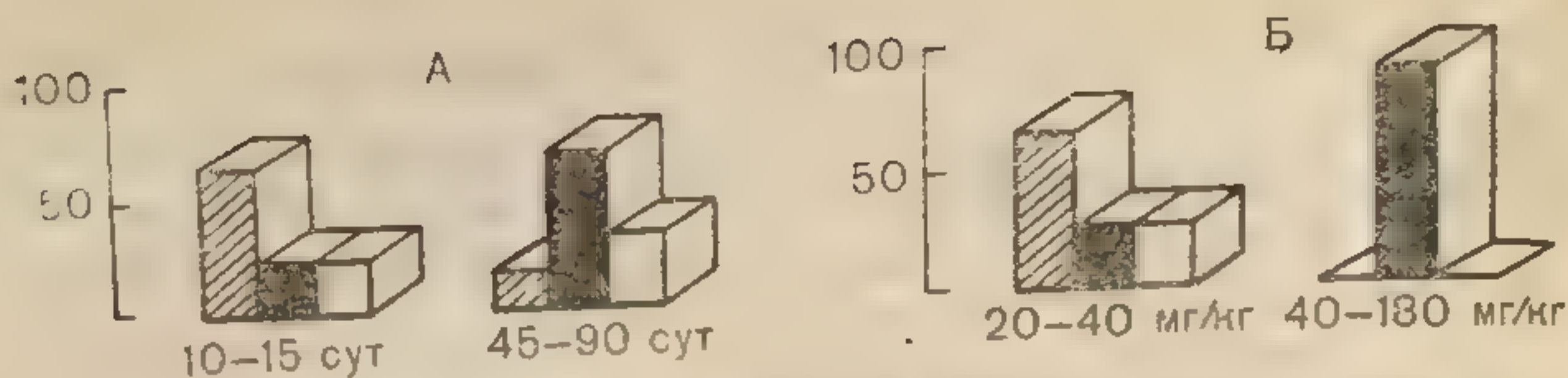


Рис. 24. Сравнительное влияние разной продолжительности (А) введения морфина (суточные дозы 20—40 мг/кг) или разных его доз (Б) (длительность введения 10—15 сут).

По оси ординат — число наблюдений в процентах с увеличением (заштриховано), уменьшением (темные столбики) числа самораздражений или отсутствием изменений (светлые столбики) в абстинентном периоде.

при сопоставлении РСС у одного и того же животного при разной интенсивности раздражения. На рис. 24 приводится сопоставление типов абстинентных реакций («суточные» абстиненции) у животных всех серий опытов, причем из 3-й серии взяты реакции, сравнимые по ЧСР. Видна тенденция к смене типов абстиненции реакции пропорционально длительности интоксикации морфином, причем особенно наглядной она была при анализе индивидуальных кривых. Достоверно ($\chi^2=7,8$; $p<0,01$) увеличивается вероятность абстиненции II типа при увеличении дозы наркотика. Таким образом, пропорционально общей дозе полученного наркотика развивается феномен зависимости эмоционально-позитивных реакций от него (II тип абстиненции). Животные не получают без наркотика того эффекта «награды», который был в контроле; морфин становится необходимым для выполнения оперантной реакции. Этот эффект может рассматриваться как коррелят дисфории, характерной для абстинентного синдрома наркоманов-морфинистов [Пятницкая И. Н., 1975]. Является ли это торможение специфичным? Ответ на этот вопрос сложен, поскольку при абстиненции II типа отмечаются и характерные общеповеденческие признаки «синдрома отмены» (позные реакции, птоз, диарея, пилоэрекция, отряхивания и др.), а также гипералгезия и усиление эффектов «наказания» (см. главу 4). Но так или иначе, за счет прямого или реципрокного торможения системы «награды» эмоционально-позитивные реакции подавляются.

Что может отражать абстинентная реакция I типа? Несомненно, она является симптомом начальных этапов формирования опийной зависимости, когда поведенческие симптомы отмены наркотика или отсутствуют или выражены сравнительно слабо. Этот вид абстинентных изме-

ненный СС не связан с действием остаточной дозы морфина, так как сохраняется и проявляется в течение 3—10 дней, и, кроме того, продолжительность самого активирующего СС эффекта морфина не превышает 4—5 ч. Вероятно, абстинентная активация РСС отражает компенсаторную реакцию мозга, направленную на сохранение нарушенного «наркотического гомеостаза» при отмене привычного агента. К морфинной активации СС, как отмечалось, толерантность развивается медленно, что может расцениваться как следствие того, что морфин «запускает» эндогенный триггерный механизм системы «награды» и по мере интоксикации этот естественный механизм бездействует. Толерантности к действию морфина не развивается именно потому, что наркотик подменяет эндогенный механизм. До определенного момента возможно частичное приспособление, компенсация лишения наркотика, однако по мере формирования зависимости для выявления этой адаптивной реакции нужны все более сильные стимулы. Три группы фактов являются аргументами данной гипотезы:

1. Сохранение РСС на более высоком, чем контрольный, уровне на определенном этапе развития морфинной зависимости.

2. Возможность уменьшения степени «абстинентной депрессии» СС при увеличении интенсивности ЭС мозга. Более того, при достаточно большой силе тока СС протекает на супранормальном уровне, что и отражает своеобразное сосуществование двух типов абстинентной реакции у одних и тех же животных при разной силе раздражающего тока.

3. Феномен «сенсibilизации» к эффекту морфина после задержки очередной инъекции или кратковременной отмены морфина.

Все эти факты указывают на существование эндогенной адаптивной реакции, препятствующей нарушению «наркотического гомеостаза» из-за отмены «эйфоризирующего» агента, постоянно тонизирующего деятельность эмоционально-позитивных систем.

Заманчиво предположить, что абстинентная реакция I типа является отражением формирования потребности организма в наркотике. Действительно, физиологическая литература изобилует описаниями облегчающего действия на РСС пищевой депривации; аналогичное действие оказывает повышение пищевой мотивации на СВ наркотиков. В реализации облегчающего СС эффекта голода участвуют

эндогенные опиоиды [Carr K., 1984]. Мобилизация β -эндорфина происходит при предъявлении животным особенно вкусной пищи [Dum J. et al., 1983]. Авторы считают, что одна из функций эндогенных опиоидов при их выделении в ситуациях мотивационного напряжения состоит в сенситизации системы «награды». Если в результате повторного контакта с веществом, которое оказывает эмоционально-позитивное действие, образуется новая мотивация, ориентированная на наркотик, то с отмеченных позиций понятий феномен «сенсбилизации» после задержки очередной инъекции наркотика, а также генез абстинентной реакции I типа. На участие опиоидных механизмов в генезе абстинентной активации РСС указывает также антагонистический эффект налоксона (см. ниже).

Налоксон и «гедонический» эффект опиатов

Налоксон относится к одному из основных анализаторов роли опиатных рецепторов в различных физиологических процессах и эффектах фармакологических средств. Являясь достаточно селективным антагонистом без явно выраженных агонистических свойств, соединение позволяет выключать рецепторы, с которыми осуществляется первичное взаимодействие морфина и других опиатов и опиоидов.

Литературные данные о влиянии налоксона (и налтрексона) на РСС неоднозначны. L. Stein и J. D. Belluzzi (1981) указывают, что СС зоп мозга, богатых энкефалинами, подавляется налоксоном. Наибольшую чувствительность (по дозам, подавляющим СС на 50%) проявили черная субстанция, перегородка, затем центральное серое вещество, голубое пятно. Система медиального продольного пучка оказалась наиболее резистентной (ED_{50} равна 5,83 мг/кг). Имеются данные об уменьшении ЧСР или повышении порогов при СС среднего мозга, прилежащего ядра перегородки, гипоталамуса [Kornetsky S., Wheeling H. S., 1982]. Налоксон уменьшал интенсивность СС центрального серого вещества независимо от того, сопровождалась ли эта стимуляция параллельным анальгетическим действием или нет, что рассматривают как указание на независимость влияния налоксона на подкрепляющие и обезболивающие эффекты центральной стимуляции [Kelsey J. E. et al., 1984].

Рис. 23. Влияние концентрации раствора на эффект ДАМ и наловексона. 1 — изотонический раствор; 2 — ДАМ; 3 — ДАМ + наловексон; 4 — ДАМ + наловексон + морфин. ДАМ — дозированная абстинентная реакция.

Вместе с тем следует отметить, что данные, выполненные в различных лабораториях, подтверждают эффективность воздействия налоксона на хвостатого ядра [Wassman S. G., 1976; Pollerberg D. van der Kooy и соавт. (1981)]. Влияние налоксона на фронтальной коры [Schultz D. и соавт. (1981)] и на внимание в отношении налтрексона в отношении порогов СС подкрепляющий эффект ДАМ [Schultz D. и соавт. (1981)]. Мы исследовали наловексон в 30 мин до исследования. Во всех случаях эффект наловексона был обратимым (длительность действия 100 г). Налоксон не влиял на показатели поведения.

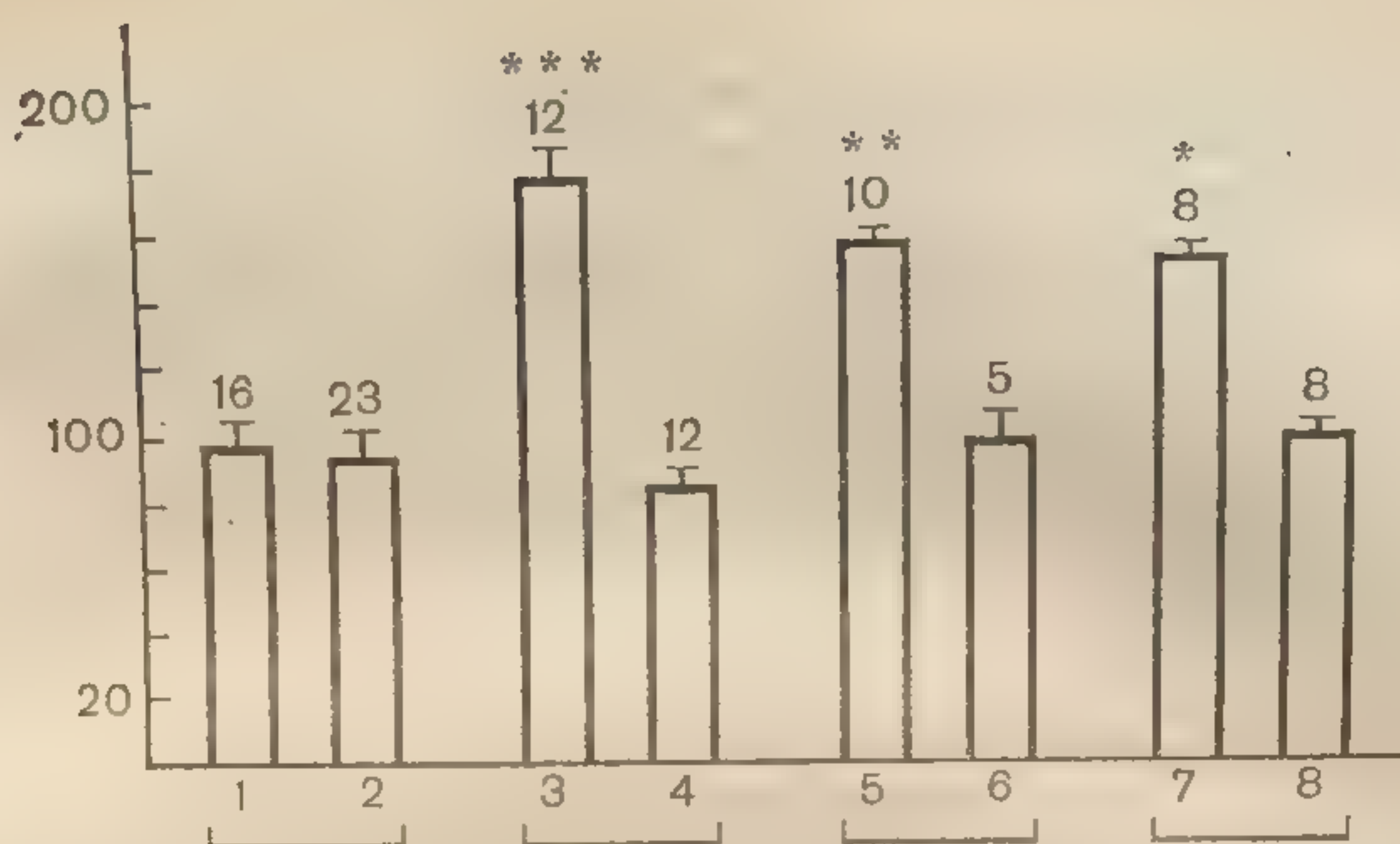


Рис. 25. Влияние налоксона на РСС и эффект ДАМ и морфина.
1 — изотонический раствор натрия хлорида; 2 — изотонический раствор и налоксон; 3 — ДАМ; 4 — ДАМ и налоксон; 5 — морфин; 6 — морфин и налоксон; 7 — абстинентная реакция I типа; 8 — налоксон на фоне абстинентной реакции I типа. По оси ординат — число самораздражений в процентах к контролю (100%). Цифрами указано число опытов. Звездочками обозначены достоверные изменения при $p < 0,001$; $p < 0,01$; $p < 0,05$ соответственно.

Вместе с тем следует отметить, что подробные исследования, выполненные в разных лабораториях, не подтверждают эффективности налоксона на модели СС. В дозах от 0,1 до 10 мг/кг налоксон не влиял на СС гипоталамуса и хвостатого ядра [Wauquier A. et al., 1974; Holtzman S. G., 1976; Pollerberg G. E. et al., 1983]. Только в дозах более 40 мг/кг препарат влиял на СС в опытах D. van der Kooy и соавт. (1977). Не оказывает действия блокада опиатных рецепторов на СС медиальной префронтальной коры [Shaw S. G. et al., 1984] и других структур [Kornetsky C., Wheeling H. S., 1982]. Заслуживает внимания отличие острых и хронических влияний палтрексона в отношении гедонического эффекта ДАМ. Ни после острого, ни после хронического введения палтрексона пороги СС подбугорья не изменялись, однако облегчающий эффект ДАМ после курса введений антагониста усилился [Schenk S. et al., 1985].

Мы вводили налоксон подкожно в дозе 5 мг/кг за 20—30 мин до исследования РСС латерального гипоталамуса. Во всех случаях эффект налоксона сравнивался с аналогичным одновременно проводимым опытом — инъекция растворителя (дистиллированная вода из расчета 0,1—0,2 мл/100 г). Налоксон не вызывал статистически значимых сдвигов показателей СС (рис. 25). Для проверки

возможного эффекта препарата в более широком временном диапазоне в опытах на 5 крысах в динамике сравнивали действие налоксона и изотонического раствора натрия хлорида в течение 1 ч после инъекции. В опыте отмечена статистически незначимая тенденция к угнетению реакции СС через 15 мин после введения налоксона. Дисперсионный анализ по одно- и двухфакторной схеме не выявил достоверного влияния налоксона по сравнению с изотоническим раствором натрия хлорида и фактором времени. Вместе с тем в отдельных опытах отмечено снижение СС по 70—80% от контроля, но этот эффект не был стабилен и воспроизводим. Не было выявлено корреляции между индивидуальными вариантами реакции на налоксон и такими особенностями СС, как интенсивность тока, структура поведения по отдельным поведенческим компонентам, исходная выраженность СС (ранговый коэффициент корреляции Спирмена ρ равен 0,2; $p > 0,05$), исходная горизонтальная и вертикальная активность в паузах между нажатиями (ρ равняется соответственно —0,27 и —0,52; $p > 0,05$), направленность изменений СС после введения изотонического раствора натрия хлорида.

Введение налоксона на высоте облегчающего СС действия ДАМ приводило к резкому изменению реакции. Активация устранялась (рис. 26), причем у части крыс уровень СС был ниже, чем в контроле (26—62%). Для оживления реакции приходилось применять проводящие стимулы (стучание по педали, толкание животного на педаль). Изменялись оперантные характеристики СС. На графике распределений продолжительности нажатий отмечается сдвиг моды вправо или увеличение относительного числа нажатий более длительных временных интервалов. Часто отмечались «сверхдлительные» нажатия (5—10—20 с). В общем поведении доминировали затор-моженность, гиперреактивность на зрительные и тактильные стимулы, дефекации, одышка, жевание, моргание, отряхивания; причем больше симптомов отмечено у крыс, которые проявляли эффект угнетения СС после налоксона и снижения числа самораздражений ниже исходного уровня. СС усиливалась также после введения морфина (3 мг/кг внутрибрюшинно за 50—60 мин до пробы). Налоксон, введенный на фоне действия морфина, устранял его облегчающее действие (см. рис. 25).

Таким образом, при однократном введении опиатов налоксон устраняет их облегчающее влияние на РСС. Как отмечалось выше, введение налорфина или налоксона у



Рис. 26. Реакция СС (А) на педаль (Б) при действии ДАМ у крыс 47 и 53.

А — запись РСС в контроле (1), после введения тока (3), через 20 мин (4). С и Т — проводящие стимулы. Б — запись РСС в контроле (1), после введения тока (3), через 20 мин (4). По оси ординат — частота, по оси абсцисс — время (17, в).

животных, получающих ДАМ, вызывает спон- танные сокращения вплоть до полного спазма (см. рис. 25). Резюмируя, можно сказать, что регуляторно-эмоционально-познательная функция (С. в этой группе) имеет пусковой механизм тонического раздражения латерального возбудителя агонизма, который устраняется введением налоксона. Этот эффект...

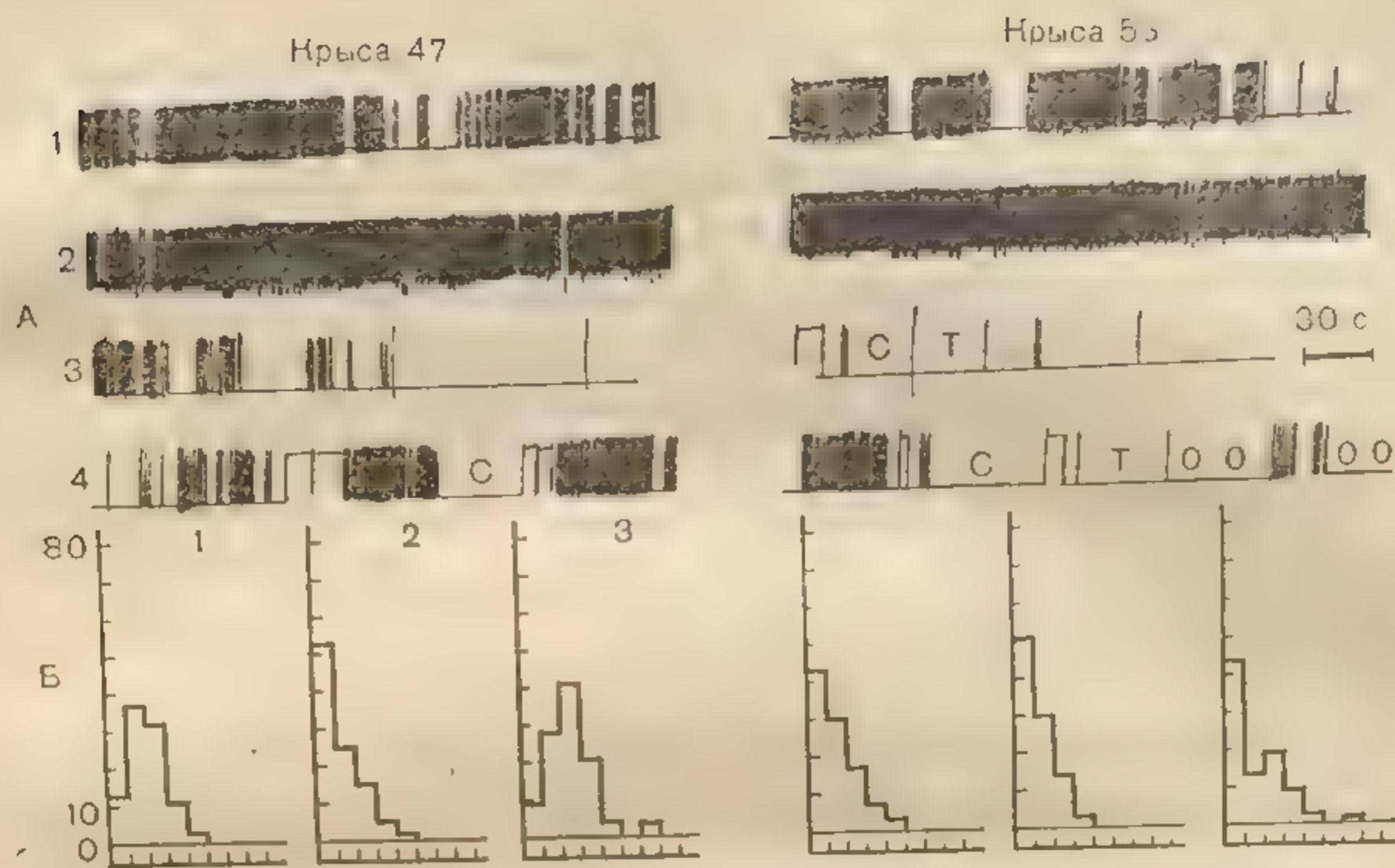


Рис. 26. Реакция СС (А) и распределение длительности пажатий на педаль (Б) при действии ДАМ и его комбинации с налоксоном у крыс 47 и 53.

А — запись РСС в контроле (1), после введения ДАМ (2), после отключения тока (3), через 20—30 мин после введения налоксона на фоне ДАМ (4). С и Т — провоцирующие стимулы (стучание и толкание на педаль); О — отряхивание. Б — распределение длительности пажатий на педаль в контроле (1), после введения ДАМ (2) и налоксона на фоне ДАМ (3). По оси ординат — число (в процентах) замыканий данной длительности; по оси абсцисс — 8 интервалов длительности нажатий (см. рис. 17, в).

животных, получающих хронические инъекции морфина, провоцирует синдром отмены с резким угнетением РСС вплоть до полного ее подавления. Мы исследовали также влияние налоксона на активацию СС после отмены морфина (см. рис. 25). Налоксон оказал угнетающее влияние в РСС в этой группе наблюдений.

Резюмируя приведенные факты, можно сделать вывод о том, что регуляторная система, которая модулирует эмоционально-позитивный эффект ЭС системы «награды» имеет пусковой механизм, сопряженный с опиатными рецепторами, у интактных животных не находится в состоянии тонической активации. Во всяком случае это заключение корректно в отношении РСС, вызванной раздражением латерального подбугорья. Ее искусственное возбуждение агонистами опиатных рецепторов предупреждается и устраняется налоксоном. Вместе с тем РСС в периоде абстиненции проявляет чувствительность к налоксону, что позволяет предполагать, во-первых, участие эндогенных опиоидов в ее реализации, и, во-вторых, что этот факт отражает установленные физиологические за-

кономерности, свидетельствующие об участии опиоидной системы в мотивационных процессах как «сенситизатора» механизмов подкрепления [Carr K. D., 1983] и, таким образом, косвенно указывает на то, что абстинентная реакция I типа отражает развитие искусственного мотивационного состояния, связанного с поддержанием «наркотического гомеостаза» и формированием влечения к наркотику.

Моноамины и опиатная активация системы «награды»

Роль моноаминов (катехоламинов и серотонина) в реализации гедонического эффекта морфина исследовали в опытах с совместным введением опиата и веществ-анализаторов, известных своим влиянием на различных этапах моноаминергической передачи. В их числе были ингибитор тирозингидроксилазы α -метилпаратирозин [Weissman A., Koe B. K., 1965], ингибитор дофамин- β -гидроксилазы дисульфирам [ДСР, Goldstein M., Nakayama K., 1967], прекурсор катехоламинов ДОФА, дофамин-позитивные агенты апоморфин и амантадин [Паткина Н. А., 1974], блокатор преимущественно дофаминовых рецепторов галоперидол [Anden N. E. et al., 1970], вещества, оказывающие центральное адрепоблокирующее и отчасти антидофаминовое действие, пирроксан и бутироксан [Крылов С. С., Старых Н. Т., 1973; Lippman W., 1976], антиадренергический препарат карбидин [Барков Н. К., 1971, 1973]. Стимуляция серотонинергических процессов производилась с помощью прекурсора серотонина D,L-триптофана в чистом виде или в сочетании с ниаламидом [Паткина Н. А., Лапин И. П., 1976] и ингибитора обратного захвата серотонина в мозге флюоксетина [Fuller R. W. et al., 1975]. Торможение серотонинергических процессов достигалось с помощью ингибитора триптофангидроксилазы параклорфенилаланина [Koe B., Weissman A., 1966].

Активирующее действие морфина в комбинации с ДОФА увеличивалось (табл. 11). Однако у 2 крыс ДОФА потенцировал также моторные эффекты, свойственные большим дозам морфина (перебежки, застывания, кататония), что оказывало влияние на выполнение оперантной реакции. Так, у крысы 13 морфин в дозах 1—5 мг/кг в комбинации с ДОФА сильнее активировал РСС (чего не отмечалось в контроле при дозе 1 мг/кг), несмотря на усиливающиеся моторные эффекты, однако после введе-

Взаимодействие КХА с морфином на мотивацию

ДОФА
Амантадин

Дисульфирам + ДОФА

Дисульфирам
 α -Метилпаратирозин
Галоперидол
Триптофан

Ниаламид
Ниаламид + триптофан

Флюоксетин

Параклорфенилаланин

Примечания.
полученная от деления
морфина с исследуемым
при введении морфина
жительное значение
морфина, а отрицательное
Отрицательные значения
же контрольных цифр
Показатель для
опытов, в которых не
торных эффектов веществ
Показатель для
веден только для 6
опытов из-за выраженной
исходной.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

ния морфина в
моторных эффектах
тока (0,08 мг/кг)
(5 мг/кг) из-за
ложным был

Таблица 11

Взаимодействие КХА-ергических и серотонинергических веществ с морфином на модели облегчающего СС действия наркотика

Вещество	Доза, мг/кг	Показатель взаимодействия
ДОФА	200	$1,47 \pm 0,25$
Амантадин	10	$-0,39 \pm 0,10$ (через 1 ч) $0,55 \pm 0,05$ (через 2 ч) $0,96 \pm 0,12$ (через 3—4 ч)
Дисульфирам + ДОФА	200	
	200	$0,12 \pm 0,04$
Дисульфирам	200	$0,08 \pm 0,30$
α -Метилпаратирозин	100—250	$0,02 \pm 0,04$
Галоперидол	0,1	$-1,07 \pm 0,14$
Триптофан	100	$-0,17 \pm 0,12$ (при меньшей ЭС) $0,94 \pm 0,29$ (при большей ЭС)
Ниаламид	20	$0,94 \pm 0,3$
Ниаламид + триптофан	20	$1,33 \pm 0,06^{**}$
	100	
Флюоксетин	10	$2,30 \pm 0,33^{*}$ (морфин, 1 мг/кг) $0,54 \pm 0,12^{*}$ (морфин, 5 мг/кг) $0,01 \pm 0,22$ (морфин, 10 мг/кг) $0,3 \pm 0,17^{**}$ (морфин, 20 мг/кг)
Парахлорфенилаланин	300	$0,12 \pm 0,12^{*}$

Примечания. Показатель взаимодействия — расчетная величина, полученная от деления прироста числа самораздражений при введении морфина с исследуемым веществом, на прирост числа самораздражений при введении морфина с растворителем (контроль принят за 100%). Положительное значение (>1) указывает на усиление облегчающего эффекта морфина, а отрицательное (<1) — на ослабление вплоть до полного блока. Отрицательные значения отражают снижение числа самораздражений ниже контрольных цифр.

Показатель для сочетания ниаламида и триптофана приведен для опытов, в которых не наблюдалось резкого потенцирования побочных моторных эффектов веществ.

Показатель для сочетания флюоксетина с морфином (20 мг/кг) приведен только для 60% опытов, при которых РСС сохранялась. В 40% опытов из-за выраженной кататонии оперантная реакция была невозможна.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ по сравнению с контролем.

ния морфина в дозе 10 мг/кг РСС была невозможна из-за моторных эффектов. У этой же крысы при меньшей силе тока (0,08 мА) активирующее действие морфина (5 мг/кг) из-за моторных помех снижалось. Противоположным был эффект ДОФА на фоне дисульфирама.

В этом случае активирующий эффект морфина устранялся, однако на фоне резкого усиления моторных поведенческих влияний препарата. Дисульфирам также ослаблял стимулирующее действие морфина, но это влияние уменьшалось при увеличении силы раздражающего тока. В поведении отмечались вялость, заторможенность, характерны были длительные нажатия на педаль. α -Метилпаратирозин предупреждал активацию СС под действием морфина (см. табл. 11), при этом в общем поведении не отмечалось заметных сдвигов, которые могли бы повлиять на выполнение оперантной реакции.

Амантадин обладал антагонизирующим свойством в отношении морфина по показателю ЧСР. При введении за 1 ч до теста с РСС он уменьшал ЧСР ниже контрольного уровня. Однако через 2 ч облегчающее действие морфина уменьшалось на 50—60%, а через 3—3½ ч эффект морфина восстанавливался. Следует отметить, что торможение оперантной реакции коррелировало с усилением стереотипной двигательной активности и появлением стереотипных обнюхиваний, грызения. Эффект апоморфина зависел от дозы препаратов. При введении апоморфина в дозах 1—2 мг/кг и морфина (5—10 мг/кг) резко потенцировался двигательный возбуждающий эффект (порывистые движения, перебежки, прыжки, «вальсирование») и ЧСР снижалось или СС полностью прекращалось. Однако при введении небольших доз апоморфина (0,1 мг/кг) облегчающее влияние морфина на СС потенцировалось; более того, СС активировалась даже после небольшой дозы морфина (1 мг/кг), которая в контроле не оказывала достоверного действия. Аналгезию, вызываемую морфином, апоморфин и амантадин уменьшали. Галоперидол обладал наиболее стабильным антагонистическим свойством. У 5 животных из 8 РСС подавлялась полностью, однако заметно возрастал и каталептический эффект нейролептика. Через 1—1½ ч после инъекции галоперидола СС частично восстанавливалась, но не достигала уровня контроля. Аналгезия, вызываемая морфином, этим препаратом потенцировалась.

В отдельной серии опытов исследовали влияние пирроксана, бутироксана и карбидина на активирующее действие наркотиков. Как видно из рис. 27, наиболее сильное влияние на эффект опиатов оказывал бутироксан. Введение опиатов практически не устраняло вызванного введением бутироксана снижения ЧСР. Менее активно, но достоверно уменьшал эффект ДАМ и особенно морфина

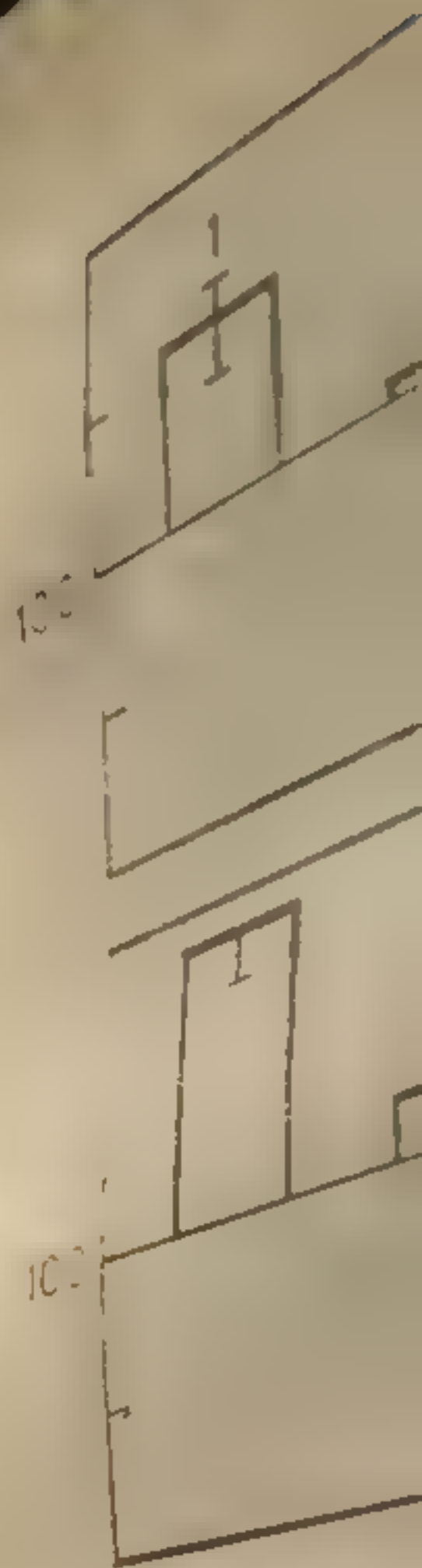


Рис. 27. Изменение числ. при действии морфина (глическими препаратами).
1 — изотонический раствор
2 — бутироксан (10 мг/кг)
значены достоверные изме-
нения по сравнению с эф-
фетом (указано стрелками).

пирроксан. Карбидин активизирующего влияния экспериментальной в-ва. Вещества-анализа- с-в вводили и при ра- При абстинентной ре- вацию РСС, однако- раженной провокаци- лия, птоз, общая за- комбинация с ДОФ- амантадин не прояви- чела самораздраже- далось введением га- Абстинентное уг- теппировалось ДОФ- ческого синдрома с- пень подавления Р- 0,1 мг/кг устраняли- 1—2 мг/кг апоморф- при которых РСС п-

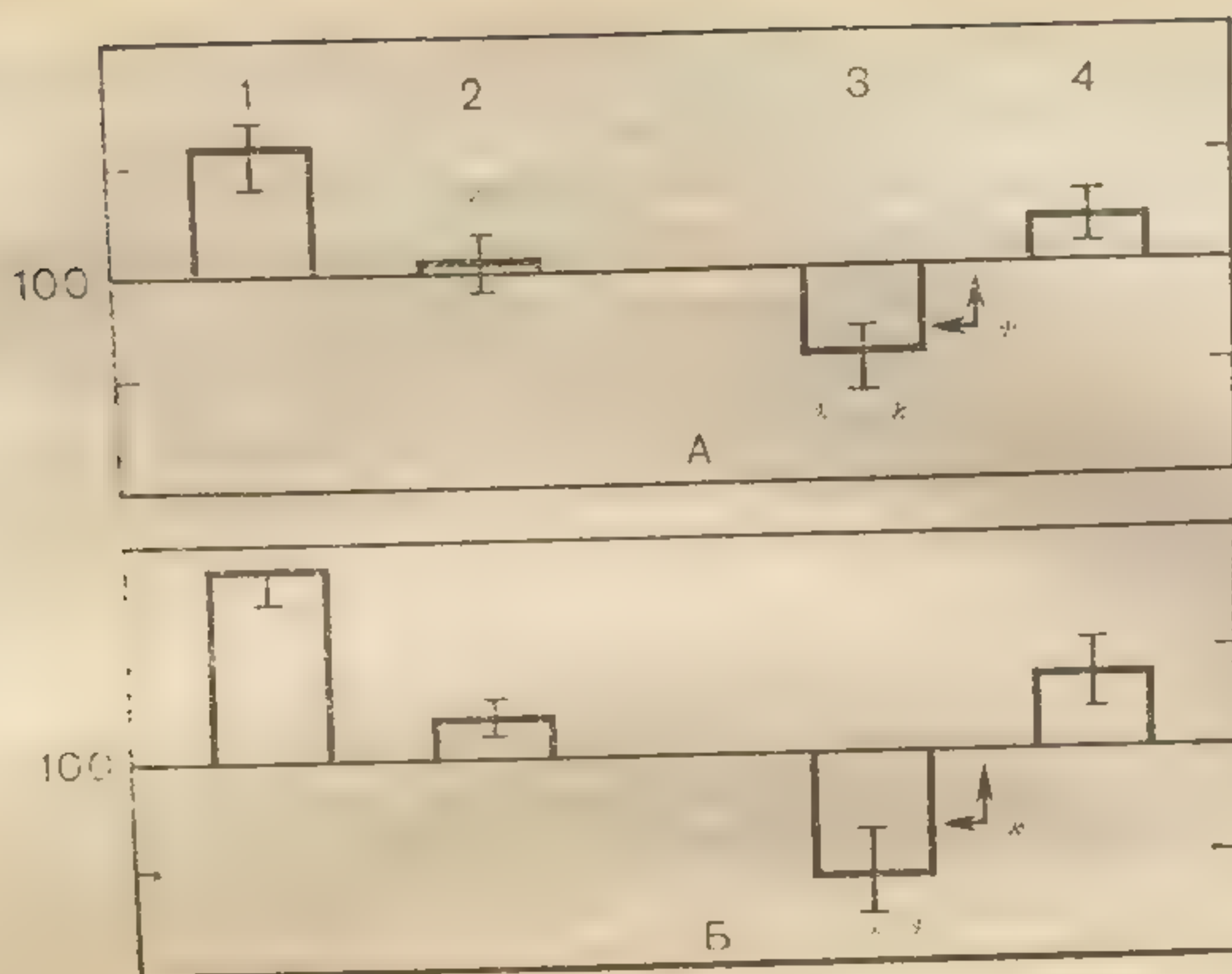


Рис. 27. Изменение числа самораздражений (контроль — 100%) при действии морфина (А) и ДАМ (Б) в сочетаниях с фармакологическими препаратами.

1 — изотонический раствор натрия хлорида; 2 — пирроксан (20 мг/кг); 3 — бутироксан (10 мг/кг); 4 — карбидин (10 мг/кг). Звездочками обозначены достоверные изменения при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно по сравнению с эффектом изотонического раствора или контроля (указано стрелками).

пирроксан. Карбидин проявлял тенденцию к уменьшению активирующего влияния морфина, однако при небольшой экспериментальной выборке она была недостоверной.

Вещества-анализаторы катехоламинергических процессов вводили и при различных вариантах синдрома отмены. При абстинентной реакции I типа ДОФА устранял активацию РСС, однако этот эффект развивался на фоне выраженной провокации симптомов зависимости (отряхивания, птоз, общая заторможенность). Дисульфiram и его комбинация с ДОФА уменьшали степень усиления РСС, амаптадин не проявил достоверного эффекта. Увеличение числа самораздражений при отмене морфина предупреждалось введением галоперидола.

Абстинентное угнетение РСС (реакция II типа) потенцировалось ДОФА в сочетании с усилением поведенческого синдрома отмены. Дисульфiram уменьшал степень подавления РСС, а амаптадин и апоморфин в дозе 0,1 мг/кг устраняли абстинентную депрессию СС. В дозах 1—2 мг/кг апоморфин вызывал выраженные стереотипии, при которых РСС полностью подавлялась.

При введении триптофана отмечалось незначительное уменьшение активирующего действия морфина (см. табл. 11), однако оно наблюдалось отчетливо только при меньшей интенсивности ЭС. Более сильное раздражение полностью восстанавливало действие морфина. У некоторых крыс при комбинации морфина с триптофаном отмечалась своеобразная стереотипия — «вальсирование» и «охота» за собственным хвостом. Ниаламид не вызывал достоверных изменений РСС, однако в комбинации с триптофаном проявлялось активирующее влияние (см. табл. 11). Следует отметить, что при данном сочетании были весьма выражены как возбуждающие, так и тормозные двигательные эффекты и они, особенно застывания, могли приводить к блоку активирующего влияния морфина на оперантную реакцию. Весьма показательны были опыты с флюоксетином. Препарат очень сильно потенцировал каталептогенное действие морфина. В 40% опытов после введения морфина в дозе 20 мг/кг на фоне флюоксетина РСС из-за кататонии не инициировалось, в дозах 5—10 мг/кг в связи с двигательным торможением облегчающий эффект морфина снижался. Однако после введения морфина в дозе 1 мг/кг, которая не влияла на СС в контроле, в случае предварительного введения флюоксетина наступало облегчение РСС (рис. 28). Облегчающий эффект морфина снимал параклорфенилаланин (см. табл. 11).

Активация серотонинергических процессов (триптофан, триптофан + ниаламид, флюоксетин) не оказывала влияния на характер абстинентной реакции I типа. Абстинентная депрессия РСС углублялась на фоне таких воздействий преимущественно за счет усиления общеседативного эффекта.

В табл. 12 суммированы данные о направленности сдвигов позитивных реакций при действии и отмене морфина в ответ на изменение моноаминергических функций и блокаду опиатных рецепторов. Нарушение синтеза КХА (α -метилтирозин) и, в частности, норадреналина (дисульфiram) приводят к снятию облегчающего действия морфина на эмоционально-позитивные реакции. Эти полученные нами данные совпали с результатами исследования А. Pert и R. Hulsebus (1975), показавшими антагонизм α -метилпаратирозина облегчающему действию морфина. Вместе с тем введение ДОФА несколько потенцирует влияние морфина на СС и в определенной степени способствует усилению двигательных активирующих воздей-

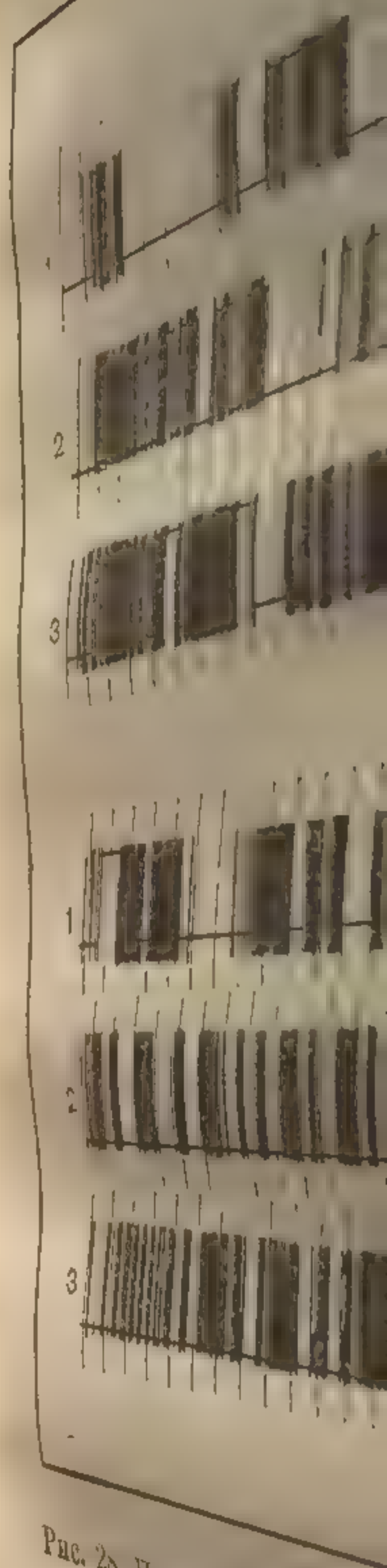


Рис. 28. Потенцирование реакции РСС ниаламидом в триптофане. 1 — контроль; 2 — морфин; 3 — ниаламид.

ствий. Все эти факты в реализации рассматриваемых на необходимость функций норадренергических процессов опытов с пирроксаном, где в той или иной мере в действие в отношении «наград». Вместе с тем проделав некоторые за

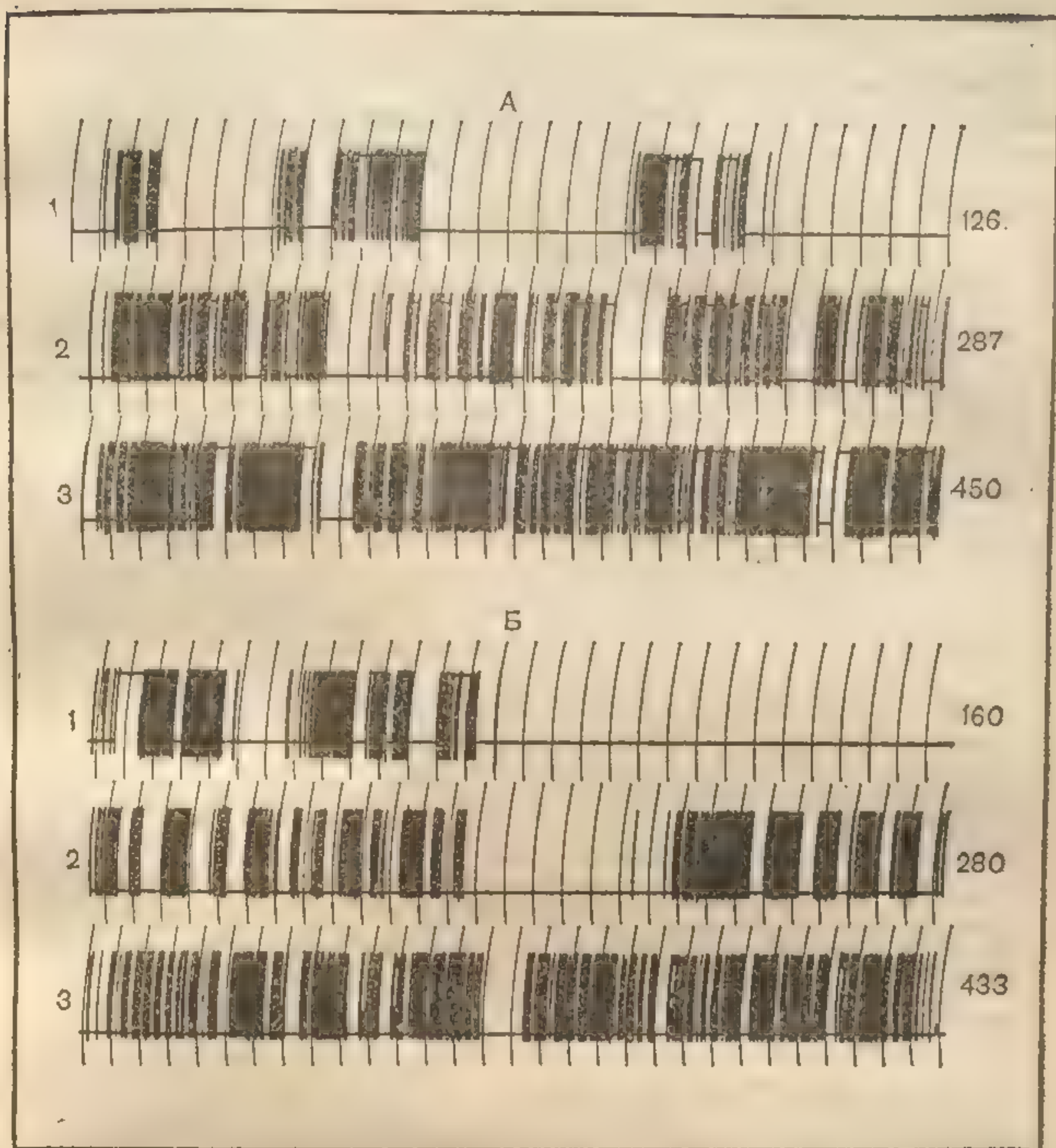


Рис. 28. Потенцирование облегчающего действия морфина комбинацией ниаламида и триптофана (А) и флюоксетином (Б).
1 — контроль; 2 — морфин; 3 — эффект сочетания.

ствий. Все эти факты указывают на участие КХА мозга в реализации рассматриваемого действия морфина, а также на необходимость для проявления этого действия функции норадренергических систем. Важная роль КХА-ергических процессов подтверждается также данными опытов с пирроксаном, бутпроксаном и карбидином, которые в той или иной степени оказывают антагонизирующее действие в отношении опиатной стимуляции системы «награды».

Вместе с тем проведенные эксперименты позволяют сделать некоторые заключения о сравнительном участии

Таблица 12

Изменение эмоционально-позитивных реакций при действии морфина и его отмене на фоне модуляции функций моноаминергических систем и блокады опиатных рецепторов

Характер воздействия	Введение морфина			Отмена морфина	
	активация СС	общее поведение		абстинентные реакции	
		возбуждение	торможение	I типа	II типа
Активация КХА-ергических процессов:					
Прекурсор норадреналина и дофамина	↑	↑		↓ (I)	↑ (I)
Кумуляция и увеличение выброса дофамина	↓	↑ ↑		о	↓
Стимуляция рецепторов дофамина	↑, ↓ (3)	↑ ↑			↓
Торможение КХА-ергических процессов:					
Нарушение синтеза КХА	↓				
» » норадреналина	↓		↑	↓	↓
Блокада рецепторов дофамина	↓		↑	↓	
Активация серотонинергических процессов:					
Прекурсор + ингибитор МАО, торможение обратного захвата	↑, ↓ (3)		↑	о	↑ (2)
Торможение серотонинергических процессов:					
Нарушение синтеза серотонина	↓				

Условные обозначения: ↑ — усиление; ↓ — ослабление; о — отсутствие эффекта; (1) — усиление «синдрома отмены»; (2) — общеседативный эффект; (3) — ↑ в малых дозах; ↓ — в больших дозах.

двух КХА — норадреналина и дофамина — в реализации эмоционально-позитивного эффекта морфина. Дофаминпозитивные воздействия, если они не сопровождались резкой активацией поведения, приводящей к «окклюзии» реакции СС (прекурсор КХА, апоморфин в малых дозах), увеличивали эффект «награды». Блокада дофаминовых рецепторов галоперидолом эффективно антагонизировала «эйфоризирующему» влиянию морфина и одновременно усиливала обезболивающее действие. Таким образом, до-

дофаминпозитивное действие вносит существенный вклад в гомотропный эффект морфина.

В отношении двигательных функций, для которых дофаминергические процессы играют важную роль, морфин является весьма своеобразным препаратом, поскольку в поведенческих проявлениях его действия видны свойства агониста (моторная гиперактивность, стереотипия) и антагониста (кататония) дофамина, причем оба эти свойства потенцируются соответствующими дофаминпозитивными и негативными влияниями.

Морфин вызывает некоторые нейрохимические сдвиги, свойственные блокаторам, дофаминовых рецепторов, в частности ускорение кругооборота дофамина [Kuschinsky K., 1977]. Активация дофаминергических процессов является адаптивной реакцией на нарушение передачи с помощью дофамина, причем развивается очень быстро: уже через 1 ч после введения морфина его содержание увеличивается, а синтез повышен уже через 30 мин [Johnson J. C. et al., 1974], причем A. L. Cascon, D. Ben-semana (1975) наблюдали увеличение уровня дофамина уже через 15 мин. Допустимо, что эта активная адаптивная реакция успешно антагонизирует антидофаминовому действию морфина и вносит свой вклад в активацию поведения, в том числе и РСС, вызываемую наркотиком (?). В процессе хронического введения эта защитная нейрохимическая реакция усиливается, и к ней присоединяется гиперчувствительность рецепторов [Collier H. O. J., 1973; Kuschinsky K., 1977], что вызывает развитие толерантности к угнетающим эффектам морфина (кататония, анагезия).

Данное предположение позволяет объяснить следующие факты: 1) потенцирование дофаминпозитивными веществами возбуждающих эффектов морфина, включая СС, в том числе, если она не тормозилась конкурентной активностью; 2) потенцирование дофаминнегативными воздействиями (галоперидол) тормозного действия морфина (кататония) в связи с синергизмом двух антидофаминовых веществ; 3) устранение абстинентной реакции II типа при дофаминпозитивных воздействиях (амантадин, апоморфин) в связи с сенсибилизацией дофаминергической системы после отмены антидофаминового наркотического агента.

В наиболее последовательной форме концепция антидофаминового действия морфиноподобных соединений была сформулирована Н. Lal (1975). Он приводил четыре

группы доказательств в пользу своей гипотезы: 1) морфин вызывает ряд поведенческих, эндокринных и нейрохимических сдвигов, характерных для антагонистов дофамина; 2) наркотики проявляют антиапоморфиновый и антиамфетаминовый эффект по ряду тестов, которые используются для оценки антидофаминовой активности; 3) крысы, толерантные к морфину, проявляют толерантность к другим дофаминоблокаторам; 4) отмена морфина у зависимых животных приводит к усилению эффекта агонистов дофамина по поведенческим и нейрохимическим тестам.

Однако имеются и отличия наркотиков от нейролептиков, среди которых Н. Lal указывал на следующее: 1) антагонисты наркотиков предупреждают или устраняют эффект морфина, но не нейролептиков, например угнетение СС, акнезию, увеличение кругооборота дофамина; 2) многие эффекты нейролептиков, но не наркотиков снимаются холинолитиками (каталепсия, антагонизм апоморфиновой агрессивности, блокада СС); 3) качественное отличие наркотической кататонии от нейролептической каталепсии; 4) нейролептики не заменяют наркотиков в опытах с диссоциированным обучением; 5) к нейролептикам не развивается пристрастия; 6) галоперидол сильнее влияет на кругооборот дофамина, чем морфин и может усилить его на фоне максимального действия морфина; 7) увеличение стриатной аденилатциклазы *in vivo* вызывают обе группы веществ, но *in vitro* только нейролептики снимают ее активацию дофамином. Возможно поэтому, указывал Н. Lal, «точки приложения» действия этих групп веществ различны и возможно не прямое антидофаминовое действие морфина через синаптические механизмы другого медиаторного профиля.

Вместе с тем современные данные о модулирующей роли опиоидов в отношении катехоламинергической передачи, а также доказательства топографически гетерогенного влияния опиатов при локальном введении в разные структуры мозга как в отношении СС, так и на общее поведение [Szwartz J. C., 1979; Bozarth M. A., 1983] показывают, что эффект морфина при системном введении является интегральным результирующим действием, которое складывается из разнонаправленных локальных эффектов стимуляции опиатных рецепторов мозга. С этих позиций допустимо одновременное антидофаминовое действие в отношении одних функций (например, влияние на моторику) и дофаминопозитивное влияние в отношении других функций (эмоционально-позитивное действие).

Дофаминергические процессы играют определенную роль в генезе абстинентной реакции I типа, поскольку «абстинентная активация» устранялась галоперидолом. Сенсбилизация к дофаминпозитивным воздействиям отчетливо проявлялась и при «абстинентной депрессии» СС. Тем не менее она не приводит к сохранению нормального уровня эмоционально-позитивных реакций. В происхождении абстинентной реакции II типа, очевидно, может иметь значение как «гипотрофия» эндогенных опиатных механизмов [Przewlocki R. et al., 1979; Terenius L., 1984], так и истощение КХА-ергических процессов [Анохина И. П. и др., 1979].

Комбинация серотонинпозитивных веществ с морфином вызывает изменение оперантной реакции одновременно со сдвигами других эффектов морфина. Так, при введении триптофана (сильнее при его комбинации с ниламидом) и особенно флюоксетина усиливаются как возбуждающие (стереотипия), так и тормозные (каталепсия) эффекты морфина, т. е. в известной степени имитируется увеличение дозы наркотика. Это приводит в части случаев к угнетению морфинной активации СС. Однако правомерно заключение о том, что эмоционально-позитивные эффекты морфина потенцируются усилением серотонинергической медиации. На это указывают усиление действия морфина триптофаном в сочетании с ниламидом и сенсбилизация эффекта малых (не вызывающих действия в контроле) доз морфина на фоне торможения обратного захвата СТ.

Усиление каталептогенного действия морфина в соответствии с формулой Хасслера может быть связано с потенцированием «высвобождения» каудатных функций серотонином, который рассматривается как модулятор антагонистического характера по отношению к дофамину в системе неостриатума [Арушанян Э. Б., Отеллин В. А., 1976]. Это тем более вероятно, что есть основания предполагать антидофаминовый эффект морфина. Менее понятно усиление двигательных и стереотипных проявлений при изученных комбинациях веществ. С одной стороны, это может быть следствием потенцирования действия морфина, который сам вызывает данные сдвиги в больших дозах, а с другой — может отражать усиление морфином эффекта триптофана. Известно, что в больших дозах прекурсоры серотонина могут давать возбуждающие эффекты: стереотипии, отряхивания, моторную активацию, причем этот эффект может быть связан с самостоятельными

эффектами аминокислот-прекурсоров, высвобождением КХА и появлением серотонина в областях, где он обычно отсутствует в связи с конкуренцией за общую декарбоксилазу [Garattini S., Valzelli L., 1965]. Во всяком случае результаты этой группы экспериментов указывают на синергизм серотонинопозитивных сдвигов и морфина по действию на эмоционально-позитивные реакции и общее поведение.

Дополнительные аргументы в пользу данной трактовки представляют опыты с ингибитором синтеза серотонина параклорфенилаланином, который эффективно антагонизирует облегчающему действию морфина на СС. Таким образом, в реализации эмоционально-позитивного действия морфина определенное участие принимают серотонинергические процессы. Полученные нами данные указывают на известную аналогию в этом действии с антиопицептивным эффектом морфина [Морозова А. С., Вальдман А. В., 1979] и подтверждают ранее полученные данные об участии серотонина в эмоционально-позитивных реакциях [Вальдман А. В. и др., 1976; Паткина Н. А., Лапин И. П., 1976].

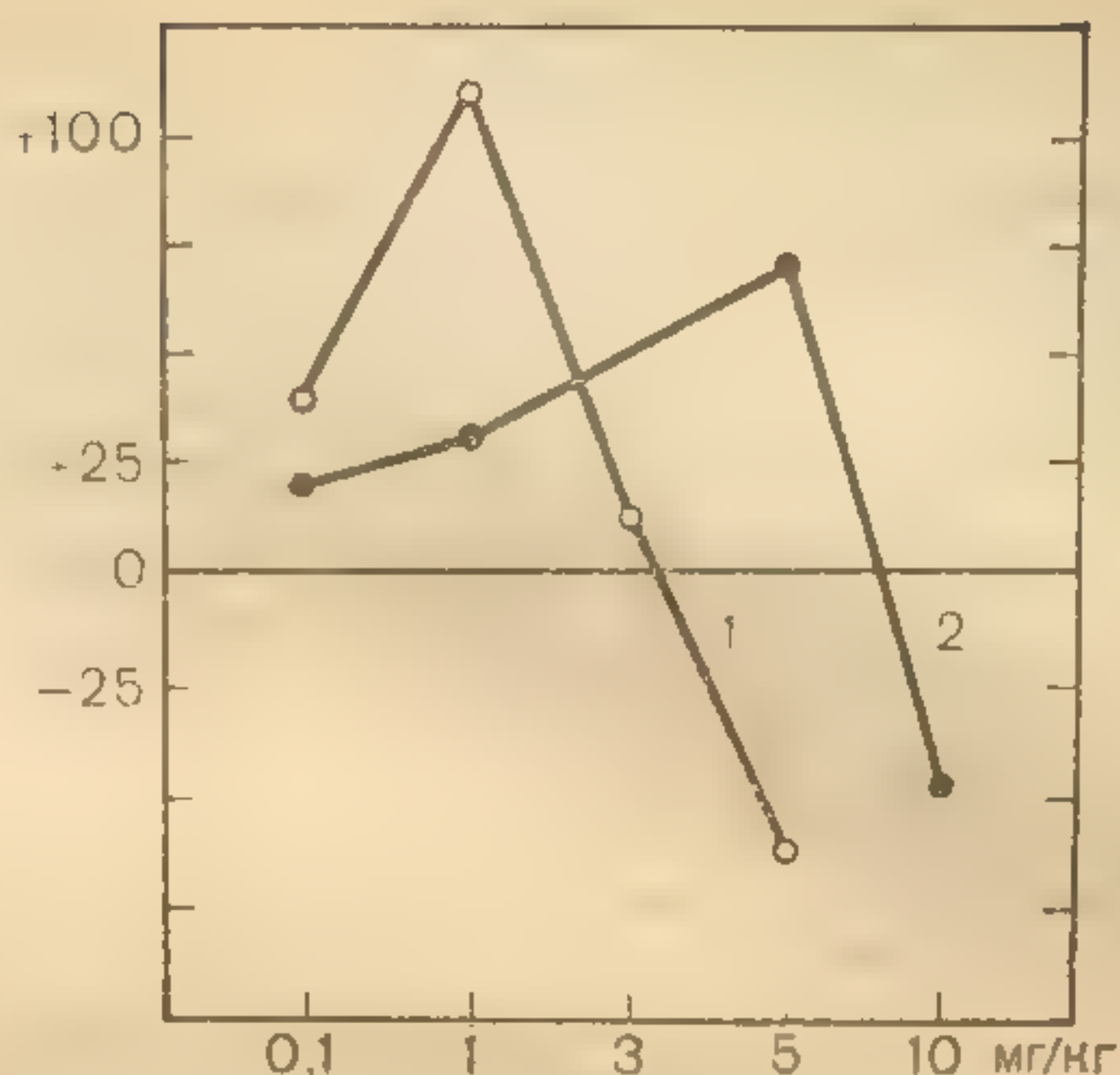
Действие психостимуляторов на модели электрического самораздражения мозга

Фенамин и кокаин известны как вещества, оказывающие сильное «эйфоризирующее» действие и вызывающие главным образом психическую зависимость. L. Stein (1964) показал специфическое активирующее влияние амфетамина на эмоционально-позитивные реакции у животных. Этот факт был многократно подтвержден [Паткина Н. А., 1974; Вальдман А. В. и др., 1976]. Препарат не только увеличивает ЧСР, но снижает порог СС [Буров Ю. В., Борисенко С. А., 1976; Борисенко С. А., 1977], однако при амбивалентных реакциях ЧСР даже снижается [Паткина Н. А., 1974].

Данные об эффектах повторных введений амфетамина противоречивы. N. J. Leith и R. J. Barrett (1976) в течение 4 дней производили крысам 12 инъекций в возрастающих от 1 до 12 мг/кг дозах и обнаружили, что наблюдавшиеся вначале снижение порога и увеличение ЧСР сменяются обратной реакцией с восстановлением первоначального эффекта через 12 сут. Однако M. A. Miller и соавт. (1976) не нашли четких изменений РСС при хроническом введении амфетамина (2 мг/кг или 4 мг/кг)

в течение 20 дней. D. M. S. ...
вводили препарат в течение 5 ...
дозах 2,5; 5; 10 мг/кг. За это ...
перантности к его эффектам. ...
отмены ЧСР была ...
к постепенному увеличению.
Облегчающее влияние ...
сва (1969), но из-за ...
T. J. S. (1970). Эффект ...
опытах был сравним с ...
были в последующем ...
Ю. В. Буровым и С. А. Борисенко ...
мультирующего действия ...
на в дозе 10 мг/кг.
Активность ...
девел и в частности, ...
фузии. На рис. 29 ...
по влиянию стимуляторов ...
муса при введении через ...
В больших дозах препарат ...
развитием стереотипии. ...
анурибромидом. ...
ребляющие стимуляторы ...
аслический эффект. ...
Реализация ...
стимуляторов на ...
себя передачи. В табл. 13 ...
пераметров по ...

Рис. 29. Изменение числа самораздражений (в процентах) через 15 мин после внутривенного введения фенамина (1) и кокаина (2).



в течение 20 дней. D. M. Simpson и A. Z. Annau (1977) вводили препарат в течение 5 сут по 3 раза в день в дозах 2,5; 5; 10 мг/кг. За это время не развивалось толерантности к его эффектам, а в течение 4 дней после отмены ЧСР была пониженной, хотя и имела тенденцию к постепенному увеличению.

Облегчающее влияние кокаина СС показала O. Benetova (1969), по наиболее детально исследовал этот вопрос T. J. Crow (1970). Эффект кокаина в дозе 5 мг/кг в его опытах был сравним с действием фенамина. Эти данные были в последующем подтверждены Wauquier (1976), Ю. В. Буровым и С. А. Борисенко (1976). Максимум стимулирующего действия отмечается после введения кокаина в дозе 10 мг/кг.

Активность кокаина и фенамина зависит от пути введения и, в частности, повышается при внутривенной инфузии. На рис. 29 представлены кривые доза — эффект по влиянию стимуляторов на СС латерального гипоталамуса при введении через имплантированные в яремную вену канюли. Кривая имела куполообразный характер. В больших дозах препараты угнетали СС параллельно с развитием стереотипии. Среднеэффективные дозы стимуляторов при внутривенном введении были ниже, чем при внутривенном. Видимо, не случайно лица, злоупотребляющие стимуляторами, стремятся повысить фармакологический эффект, избирая внутривенное введение.

Реализация облегчающего действия психомоторных стимулянтов на РСС зависит от состояния КХА-ергической передачи. В табл. 13 представлены результаты экспериментов по совместному введению кокаина, фенамина

Таблица 13

Изменение количества самораздражений гипоталамуса
(в процентах от контроля, принятого за 100%) при действии
комбинаций психостимуляторов с исследованными
фармакологическими препаратами

Фармакологический препарат	Кокаин, 10 мг/кг	Фенамин, 1 мг/кг
Изотонический раствор NaCl, 0,1 мл/100 г	175,9±7,8	151,0±8,1
Пирроксан, 20 мг/кг	126,3±34,8 *	44,0±13,5 ***
Бутироксан, 10 мг/кг	87,0±24,5 ***	108,4±26,8 *
Карбидин, 10 мг/кг	140,5±16,1	134,1±27,8
Галоперидол, 0,1 мг/кг	99,2±6,2 **	69,6±31,6 ***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ по сравнению с эффектом изотонического раствора.

и некоторых антиадренергических средств. Активация СС психостимуляторами эффективно предупреждалась пирроксаном и бутироксаном. Карбидин проявлял более слабый эффект, который не достигал уровня статистической значимости. Активный антагонизирующий эффект проявил галоперидол.

L. Stein еще в 1964 г. выдвинул гипотезу о связи активации системы «награды» фенамином с увеличением выброса норадреналина, а Т. J. Crow (1970) объяснял эффект кокаина «сенситизацией» аминергической передачи в системе «награды» за счет изменения захвата или увеличения выброса медиатора.

Действительно, амфетамин является непрямым агонистом, требующим интактных пресинаптических КХА-ергических элементов для реализации своего эффекта. Э. В. Арушанян и Ю. А. Белозерцев (1978) объясняют психостимулирующее действие фенамина увеличением выброса норадреналина и дофамина из экстраградулярных депо и в меньшей степени торможением захвата или ингибированием моноаминоксидазы.

Кокаин, как и фенамин, блокирует обратный захват КХА и потенцирует синаптические эффекты норадреналина и дофамина [Heikkila R. E. et al., 1975; Moore K. E., 1978]. Кокаин не отличается от фенамина в опытах с дискриминативным обучением [Kilbey M. M., Ellinwood E. H., 1979]; субъективные ощущения, вызываемые этими веществами, не дифференцируются в контролируе-

мом эксперименте даже лицам, длительно употребляющими наркотики.

В последние годы большое внимание уделяется дофаминергическому компоненту эмоционально-позитивного эффекта стимуляторов. R. A. Wise и M. A. Bozarth (1981) суммировали основные аргументы в пользу роли дофамина, которые сводятся к следующему: кокаин и фенамин имеют общие нейромедиаторные основы действия, «на граждающие» эффекты стимуляторов устраняются блокаторами дофамина, а дофаминпозитивные агенты обладают первично-подкрепляющими свойствами, амфетамин вводится животными в прилежащее ядро перегородки (зона проекции дофаминергической мезолимбической системы), а повреждение этого ядра устраняет самовведение амфетамина; блокаторы дофамина устраняют «эйфоризирующий» эффект психостимуляторов у человека. Кроме того, микроинъекция фенамина в п. *assumbens* облегчает РСС [Broekkamp C. L. E., 1976].

В отдельной серии опытов мы оценивали влияние блокады опиатных рецепторов на эмоционально-позитивное действие стимуляторов. Введение налоксона на фоне активирующего эффекта кокаина или предварительная инъекция налоксона не приводила к изменению действия наркотика. Так, если ЧСР после кокаина составило $155,7 \pm 6,4\%$ (в контроле — 100%), то в сочетании с налоксоном кокаин увеличивал ЧСР до $147,6 \pm 13,2\%$. У 2 из 8 крыс происходило достоверное (при $p=0,01$) уменьшение активирующего влияния кокаина, однако две дополнительные пробы не воспроизвели первоначальный антагонистический эффект.

В опыты с фенамином было взято 6 крыс. В дозе 1 мг/кг препарат вызывал увеличение ЧСР до $144,3 \pm 10,1\%$. Опыты со взаимодействием фенамина с налоксоном повторяли дважды с каждым животным. Если результат был неясен, производили дополнительные пробы. ЧСР при действии фенамина на фоне налоксона составило $144,6 \pm 19,9\%$. У 2 крыс в одном из трех опытов активирующий эффект фенамина снижался при блокаде опиатных рецепторов (соответственно 105 и 108%, в контроле — 100%), однако в двух других опытах с этими животными данный эффект не воспроизводился.

Таким образом, блокада опиатных рецепторов не видоизменяет характера и выраженности реакции эмоционально-позитивных систем мозга на психостимуляторы. Можно полагать, что пептидергические системы мозга не

«заинтересованы» в реализации «эйфоризирующего» действия психостимуляторов в отличие от психодепрессантов и опиатов.

Мы изучали также изменение РСС гипоталамуса в процессе повторных введений кокаина и фенамина и последующей их отмены. Опыты с кокаином выполнялись на крысах, которым после стабилизации показателей РСС вводили препарат внутривентриально по следующей схеме: 1-й цикл инъекций в течение 6—7 дней 2 раза в сутки (в 10—11 ч и 16—17 ч) в дозе 10 мг/кг на инъекцию; 2-й цикл инъекций по аналогичному распорядку, но в разовой дозе 20 мг/кг (до 30—40 мг/кг). Эффект препарата оценивали через 30 мин после инъекции. Абстинентные проявления определялись, как правило, по реакции СС перед утренней инъекцией (время после предыдущего введения составляло 15—18 ч), за время «суточной» абстиненции при пропуске вечерней инъекции и после отмены курса инъекций кокаина.

Тест-доза кокаина (10 мг/кг) оказывала достоверное облегчающее действие на эмоционально-позитивные эффекты раздражения гипоталамуса (рис. 30). Однако многократное повторное введение тест-дозы модифицировало ее первоначальный эффект. После 3-й инъекции отмечали уменьшение облегчающего эффекта кокаина до состояния полной толерантности (крыса 50), которое было обратимым и эффект восстанавливался к 7—9-й инъекциям. Эти сдвиги коррелировали с появлением и выполнением стереотипных движений (обнюхивание, движения головой), мешавшие осуществлению оперантной реакции. Однако по мере повторений введений кокаина этот нарушающий эффект снижался, даже несмотря на сохранение стереотипных движений. Отмечали также сдвиги более долгосрочного характера в реакции на препарат. В частности, у крысы 60 во второй половине цикла введений эффект кокаина в целом был выражен меньше и реакция на последнюю тест-дозу также несколько снижалась (крысы 52, 60). У крысы 50, напротив, отмечали тенденцию к возрастанию эффекта тест-дозы вещества. Но в целом по группе закономерных изменений в реакции на тест-дозу после 1 нед введения не произошло ($-0,75 \pm 11,2\%$ по сравнению с первым введением). Пропуск вечерней дозы после 11-й инъекции не оказывал влияния на реакцию на тест-дозу при 12-й инъекции (изменение составляло $-6,3 \pm 2,9\%$ по сравнению с действием предшествующей дозы).

Рис. 30. Влияние кокаина на РСС. По оси ординат — число самопроизвольных реакций (дозы указаны) и для сравнения — число реакций на тест-дозу кокаина (штриховая линия). Кривыми обозначены: 10 мг/кг (темные кружки) и 20 мг/кг (светлые кружки) в дозах, указанных на графике.

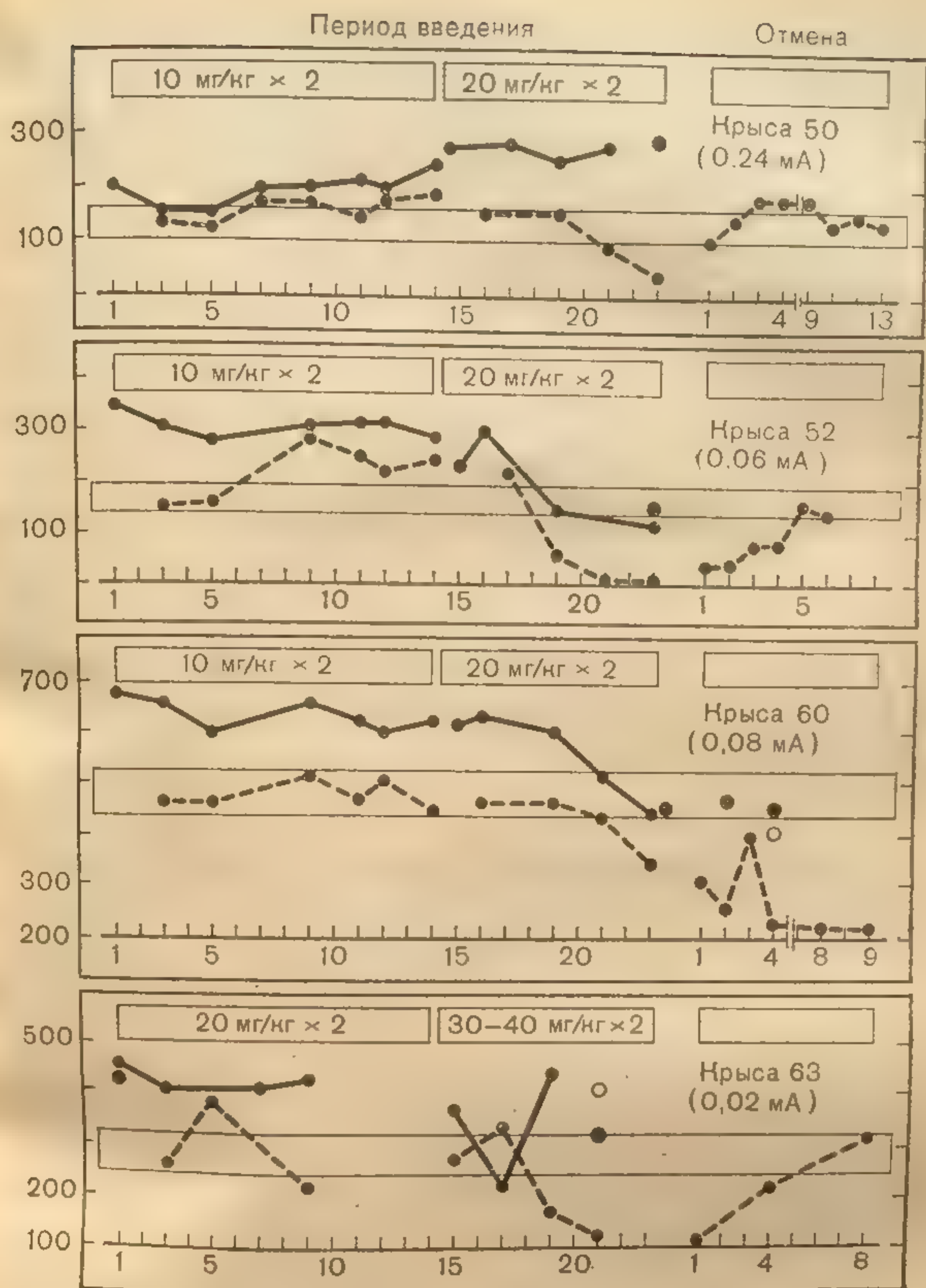


Рис. 30. Влияние кокаина на РСС при длительном введении. По оси ординат — число самораздражений; по оси абсцисс — номера инъекций (дозы указаны) и дни отмены. Сплошная линия — РСС после инъекции кокаина; штриховая — РСС до введения кокаина и после отмены инъекций. Кружками обозначена реакция на введение тест-доз: 10 мг/кг (темные кружки) и 20 мг/кг (светлые кружки). Горизонтальные линии — доверительные границы контроля.

Двукратное увеличение дозы препарата вызвало усиление активирующего действия на РСС только у одного животного (крыса 50), у остальных реакция по сравнению с последней тест-дозой или не изменилась или же несколько снизилась. Этим сдвигам в оперантной реакции сопутствовали отчетливые проявления двигательных стереотипий. У 2 животных (крысы 52 и 60) произошло развитие толерантности к облегчающему РСС эффекту к 19—21-й инъекции удвоенных доз, причем прекращению действия препарата не соответствовало существенное возрастание стереотипии. Крыса 50 сохраняла уровень активации до последнего дня курса инъекций. У крысы 63 высокие дозы кокаина (30—40 мг/кг) также вызывали начальную фазу подавления СС, сочетающуюся с мощными стереотипиями, однако с последующей толерантностью к депримирующему действию. Проверка эффекта тест-дозы в последний день введения препарата показала развитие толерантности к облегчающему РСС действию этой дозы у 3 животных (крысы 52, 60, 63; ЧСР $99,0 \pm 8,8\%$ по сравнению с $167,3 \pm 20,8\%$ при 1-м введении) и отсутствие привыкания, даже усиление эффекта у крысы 50.

В первом периоде интоксикации у крыс 50 и 52 к 4—6-му дню введения (до 9—12-й инъекции) наметилась абстинентная реакция I типа (увеличение ЧСР), у крысы 60 изменений не было. Интересна динамика абстинентной реакции у крысы 63, получавшей более интенсивную нагрузку препаратом (40 мг/кг в день). У этого животного проявились оба варианта: I (до 3-й инъекции) и II (к концу 1-й недели), причем абстинентное угнетение СС проходило на фоне полностью сохраненного активирующего эффекта кокаина по тесту РСС. Иную направленность имели сдвиги ЧСР перед инъекциями 2-го периода опыта. У всех животных последняя абстиненция (перед 23-й инъекцией) характеризовалась снижением ЧСР до 12—80% от контрольного уровня (в среднем $50,0 \pm 14,1\%$). Фаза абстинентного угнетения начиналась с 19—21-й инъекции и сопровождалась поведенческой депрессией (вялость, снижение спонтанной активности).

Через 1 сут после отмены кокаина сохранялась абстинентная реакция II типа (ЧСР в группе было $61,3 \pm 15,0\%$ по сравнению с контролем). У 3 крыс (см. рис. 30) на 3—5-е сутки после отмены произошло восстановление ЧСР, а у одного животного (крыса 60) в течение 8 дней РСС так и не восстановилась. При анализе

соотношения между типом абстинентной реакции и сохранением или толерантностью к активизирующему влиянию кокаина на РСС выявилось, что I тип ассоциируется с облегчением эмоционально-позитивных реакций, а II тип — с толерантностью к эффекту наркотика ($\chi^2=3,9$; $p<0,05$).

Таким образом, введение кокаина в течение 1 нед (20—40 мг/кг в сутки) не изменяло реакцию эмоционально-позитивных систем на препарат. Некоторое уменьшение активации РСС после 3—5-й инъекции совпадало с усилением стереотипии, однако к этому «нарушающему» действию развивалась толерантность, хотя по выраженности навязчивых стереотипных движений толерантности на протяжении всего опыта не развивалось. Более выраженная интоксикация (40—80 мг/кг в сутки) только у одной крысы вызвала усиление активизирующего действия на РСС с сохранением эффекта тест-дозы в конце эксперимента. У остальных животных развивалась толерантность к облегчению РСС, причем не было оснований связывать этот эффект с сенсибилизацией к стереотипному действию кокаина. Интересно, что у 2 животных (крысы 50 и 63), у которых электроды, видимо, были не в «фокусе» зоны «награды», судя по высокой интенсивности ЭС, необходимой для выполнения РСС, толерантность или не развивалась или эффект наркотика мог восстанавливаться при увеличении дозы. При этом у крысы 63 отмечалась и более низкая индивидуальная чувствительность к кокаину по признаку вызываемой препаратом активации поведения, что и заставило увеличивать вводимые этому животному дозы.

Механизм развития толерантности при массивной интоксикации кокаином (2-й период опыта) можно понять, если учесть данные о «сенсибилизирующем» влиянии препарата на КХА-ергическую передачу. Повторное введение больших доз наркотика приводит к «истощению» возможностей выброса КХА в ответ на ЭС системы «награды». Косвенным аргументом в пользу такой трактовки служит и факт угнетения РСС при лишении кокаина в этот период, т. е. признак развития зависимости РСС от присутствия в организме привычного наркотического агента. Вместе с тем «зависимость» РСС может развиваться и без толерантности к облегчающему эмоционально-позитивные реакции действию вещества (крыса 50). В начальном периоде опыта у животных наблюдалась абстинентная реакция I типа. Однако у крысы 50 через 3 дня после отмены произошла «гиперкомпенсация» абстинентного

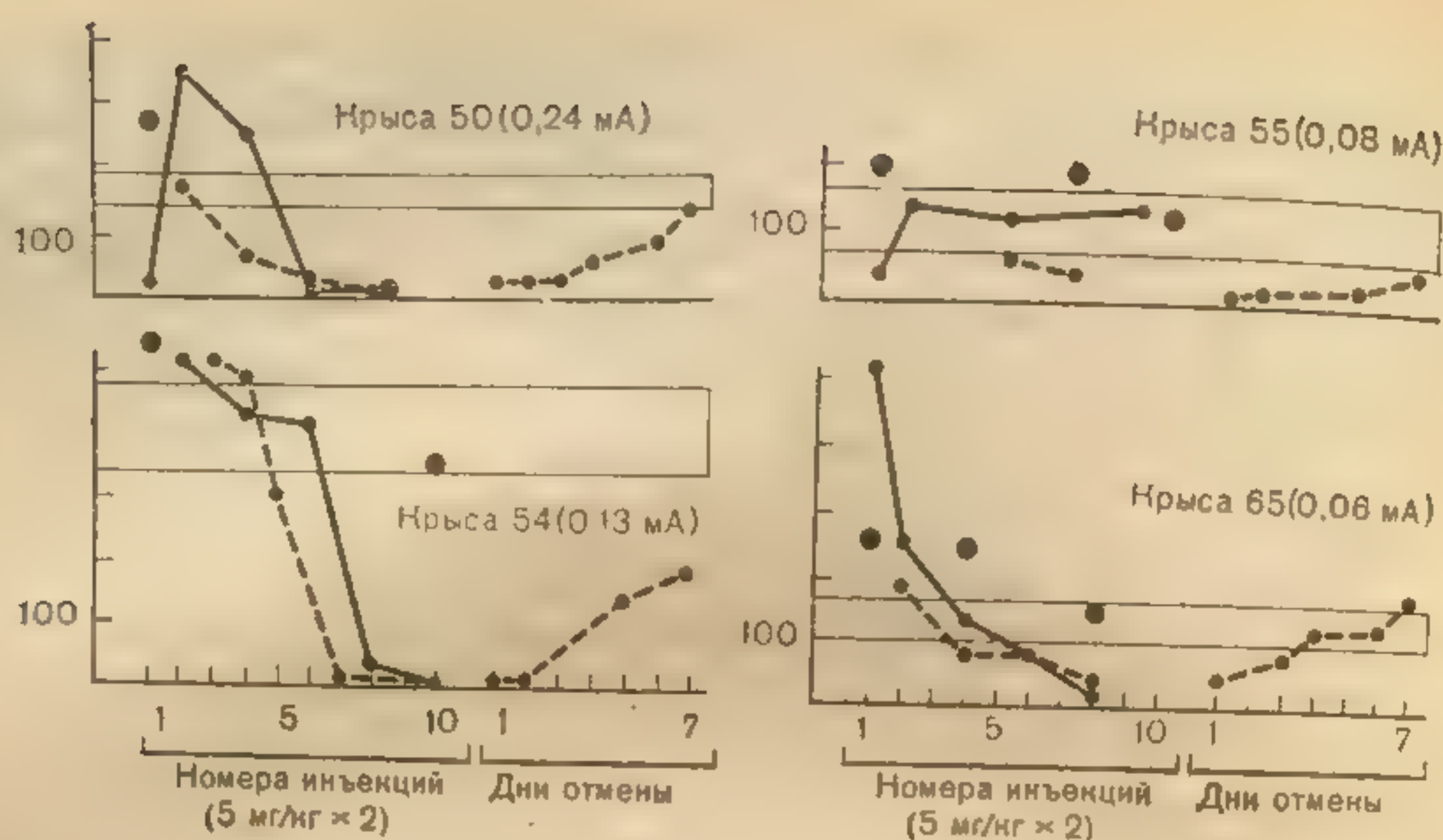


Рис. 31. РСС при повторном введении фенамина. Обозначения те же, что на рис. 30. Тест-доза фенамина — 1 мг/кг.

угнетения, поэтому механизмы сохранения «наркотического гомеостаза» при формировании зависимости от кокаина, так же как и при действии других наркотиков, могут принимать участие в рассматриваемой ситуации.

Таким образом, эксперименты показали, что при повторном введении наркотика может развиваться «зависимость» РСС от его присутствия в организме, которая может сочетаться с развитием толерантности к его влиянию на систему «награды» или проявляться без таковой. Степень развития толерантности в свою очередь может зависеть или от особенностей индивидуальной реакции или чувствительности к наркотику и, возможно, от интенсивности электрической активации системы «награды», которая требует большей или меньшей мобилизации нейромедиаторных процессов.

Фенамин вводили в течение 6 сут 2 раза в день в дозе 5 мг/кг. Эта доза вызывала поведенческую интоксикацию, сравнимую по интенсивности с той, которую вызывал кокаин в дозе 20 мг/кг. В дозе 5 мг/кг фенамин вызывал выраженную стереотипию. Тем не менее сохранялось облегчение СС при первых введениях дозы у 2 крыс (рис. 31). Однако при повторных инъекциях развивалась толерантность к облегчающему действию и возникало даже извращение эффекта, т. е. вместо активации препарат вызывал подавление СС после 6—10-й инъекции у 3 крыс из 4. Это нарастающее угнетение не сопровождалось параллельным угнетением стереотипии и двигательной ак-

тивации. Стереотипия могла быть горизонтальной и вертикальной. Временная сессия СС. У 3 крыс в течение курса инъекций не наблюдалось за пределы доверительных границ реакции на тест-дозу фенамина. Таким образом, инъекции СС по сравнению с кокаином в извращении реакции на препарат.

В период абстиненции у крыс достоверное снижение ЧСР по сравнению с контролем (редукция), то последняя абстиненция СС и общего поведения. Сивная фаза абстиненции инъекции и, как правило, приводит к извращению эффекта большой дозы. Начальные проявления абстиненции могли возникать на фоне стимуляции к действию тест-дозы препарата. Наблюдения за животными после инъекции у крысы 65 обнаружили угнетение РСС латеральной инъекции амфетамина на 1-й день. R. M. Zacharko (1980).

Таким образом, 6—10 инъекции извращения реакции: вместо угнетения эмоционально-позитивных РСС сочетается с сохранением двигательных и стереотипических данных не позволяют сопоставить и A. Z. Appau (1977) отмены фенамина является кумуляции препарата [Kubik (1969)], при повторных введениях Хроническое введение фенамина уровня КХА мозга [Schultz

тивации. Стереотипия могла даже усиливаться, как и горизонтальная и вертикальная активность в камере во время сеанса СС. У 3 крыс из 4 тест-доза 1 мг/кг после курса инъекций не давала увеличения ЧСР, выходящего за пределы доверительных границ контроля, а у крысы 52 реакции на тест-дозу фенамина не было.

Таким образом, интоксикация фенамином приводила к значительно более сильным и ранним сдвигам реакции СС по сравнению с кокаином, что проявлялось даже в извращении реакции на вводимый фармакологический препарат.

В период абстиненции у всех животных отмечали достоверное снижение ЧСР по сравнению с контролем; причем, если при первой абстиненции у двух крыс ЧСР было даже выше контроля (редуцированная «абстинентная активация»), то последняя абстиненция давала резкую депрессию СС и общего поведения. Интересно, что депрессивная фаза абстиненции начиналась после 4—6-й инъекции и, как правило, предшествовала во времени извращению эффекта большой дозы фенамина (см. рис. 30). Начальные проявления абстинентной реакции II типа могли возникать на фоне еще не развившейся толерантности к действию тест-дозы препарата. За недельный период наблюдения за животными после отмены фенамина только у крысы 65 обнаружили полное восстановление РСС. Угнетение РСС латерального гипоталамуса после курса инъекций амфетамина наблюдали также L. Kokkinidis и R. M. Zacharko (1980).

Таким образом, 6—10 инъекций фенамина приводят к извращению реакции: вместо активации развивается угнетение эмоционально-позитивных систем. Это угнетение РСС сочетается с сохранением и даже увеличением двигательных и стереотипических эффектов препарата. Наши данные не позволяют согласиться с мнением D. M. Simpson и A. Z. Appau (1977) о том, что угнетение СС после отмены фенамина является феноменом «отдачи», поскольку оно сочетается с извращением реакции на препарат. Природа этого извращения, очевидно, обусловлена теми нейрохимическими сдвигами, которые вызывает вещество. Хотя период полужизни в мозге у фенамина непродолжителен [около 90 мин, по данным R. P. Maickel и соавт. (1969)], при повторных инъекциях может происходить кумуляция препарата [Kuhn G. M., Schanberg S. N., 1977]. Хроническое введение фенамина приводит к снижению уровня КХА мозга [Seltzer V., Tonge S. R., 1975; Sei-

den L. S. et al., 1976] и оказывает нейротоксическое действие на дофаминовые терминали [Ellison G. et al., 1978]. Можно предполагать, что функциональное истощение катехоламинергических систем, вызванное мощным либератором КХА, лежит в основе как извращения реакции на фенамин, так и зависимости от него (абстинентная депрессия СС); при этом последняя во времени предшествует эффекту извращения реакции. Толерантность к эмоционально-позитивному эффекту психостимуляторов известна. Вместе с тем не отмечается толерантности по двигательным и стереотипическим эффектам фенамина. Этот факт является аргументом в пользу независимости «эйфоризирующего» и общестимулирующего действия. В наших опытах начальное угнетение СС при первых инъекциях «нагрузочных» доз сменялось поведенческой толерантностью к «мешающему» действию стереотипии. Известно также, что активирующее влияние фенамина на СС не коррелирует с изменением спонтанной двигательной активности. Так, увеличение ЧСР происходит после введения D-изомера в дозах 0,5—1 мг/кг, которые не всегда существенно изменяют двигательную активность. Такая диссоциация особенно наглядна при действии L-изомера, который стимулирует РСС, но снижает локомоторную реакцию [Goodall E. B., Carey R. J., 1975]. При выборе двух педалей с подкреплением ЭС мозга и без него животное после введения фенамина всегда выбирает педаль с «награждающей» стимуляцией [Simpson D. M., Annau A. Z., 1977]. Наши наблюдения указывают и на функциональную разнородность систем, ответственных за эмоционально-позитивное и моторно-активирующее действие фенамина. Механизм этой разнородности пока неясен. Возможно, что данные эффекты реализуются через разные системы: пигростриатные и мезолимбические (?) [Арушанян Э. Б., 1977].

Представленный материал по эффектам повторных введений кокаина и фенамина иллюстрирует развитие экспериментальной «психической» зависимости. «Абстинентная депрессия» РСС после отмены психостимулятора может рассматриваться как лабораторный эквивалент дисфории и изменений настроения, свойственных наркоманиям этого профиля [Mule S. J., 1984]. Не случайно L. Kokkinidis и соавт. (1980) считают угнетение СС после повторных инъекций амфетамина перспективной моделью депрессивного состояния, чувствительного к влиянию антидепрессантов.

Психодепрессанты и системы
В качестве эталонных реагентов
атаминал-натрий и другие
представляют класс веществ
обладающих в значительной
частим и наркотическим
типичным представителем
эторов, действие которых
ские рецепторные системы
препаратов на эмоциональ
однократном введении, та
синации, приводящей к
мости.

Реакция электриче
мозга в процессе ф
зависимости от эта
и этаминал-натрия

Избранные для исследов
ществам, вызывающим
скую зависимость. Как
ком режиме доз, которы
вне зависимости и позво
РСС в процессе лекарст

Этанол. В соответств
фигацией этанол относ
ряда угнетающего типа
и стимулирующие свой
простого алкогольного
повышение настроения
гипоманиакальное сост
вязность, увеличение с

Данные литературы
по-позитивные реакци
нения собственных ис
ми и противоречивым
J. St-Laurent и J. Old
угнетающее действие
при внутривенном вве
яркую картину пове
СС латерального ги
делах мозга отмечал
идие эффекты. Даль

Психодепрессанты и система «награды»

В качестве эталонных веществ нами были избраны этапол, этаминал-натрий и диазепам. Первые два соединения представляют класс веществ общеугнетающего действия, обладающих в зависимости от дозы седативным, гипнотическим и наркотическим эффектами. Диазепам является типичным представителем бензодиазепиновых транквилизаторов, действие которого реализуется через специфические рецепторные системы мозга. Исследовали влияние препаратов на эмоционально-позитивные реакции как при однократном введении, так и при субхронической интоксикации, приводящей к формированию состояния зависимости.

Реакция электрической самостимуляции мозга в процессе формирования зависимости от этапола, диазепама и этаминал-натрия

Избранные для исследования соединения относятся к веществам, вызывающим как психическую, так и физическую зависимость. Как правило, вещества вводили в таком режиме доз, который формирует у животных состояние зависимости и позволяет проследить, как изменяется РСС в процессе лекарственной экспозиции и при отмене.

Этанол. В соответствии с фармакологической классификацией этапол относится к веществам наркотического ряда угнетающего типа действия. Вместе с тем известны и стимулирующие свойства этого вещества. В клинике простого алкогольного опьянения описывают эйфорию, повышение настроения, прилив сил, растормаживание, гипоманиакальное состояние, благодушие, веселость, развязность, увеличение общительности.

Данные литературы о влиянии этанола на эмоционально-позитивные реакции при ЭС мозга к моменту выполнения собственных исследований были немногочисленными и противоречивыми. Ю. А. Макаренко (1964) отмечал угнетающее действие алкоголя в дозе 5 мл на РСС. J. St-Laurent и J. Olds (1967) показали, что в дозе 2 г/кг при внутрибрюшинном введении препарат, несмотря на яркую картину поведенческой интоксикации, не угнетает РСС латерального гипоталамуса. В более роstralных отделах мозга отмечались как тормозные, так и возбуждающие эффекты. Дальнейшие работы выявили дозозавис-

мый характер действия вещества. Так, малые дозы (до 1 г/кг) при внутрибрюшинном введении активировали СС гипоталамуса, а большие (0,9—1,2 г/кг) повышали порог, при которых оперантная реакция осуществлялась на контрольном уровне ЧСР [Vrtunski P. et al., 1973; Carlson R. H., Ludic R., 1976]. Однако D. J. Magnuson и L. D. Reid (1977) не нашли достоверной активации РСС после малой (0,5 г/кг) дозы, тогда как ее увеличение до 1,5 г/кг при внутрибрюшинном введении подавляло СС. Через 1 нед после 4-дневного интенсивного введения алкоголя (9—15 г/кг в день) отмечали развитие заметной толерантности к угнетающему действию на СС большой дозы препарата. Т. М. Воробьева (1977) на крысах, потреблявших в течение 1 мес пищу с добавлением алкоголя, показала активирующее влияние на СС заднего гипоталамуса, которое сохранялось в течение всего периода введения. Эффект имел определенную временную динамику. Вместе с тем у 5 крыс из 14 не отметили отчетливого облегчения эмоционально-позитивных реакций и постепенно РСС тормозилась до уровня ниже контрольного.

В проведенных нами опытах [Звартау Э. Э. и др., 1976; Звартау Э. Э., 1982] при внутрибрюшинном введении тест-дозы этанола (1 мл 96% раствора на 1 кг массы), выбранной на основании предварительного изучения зависимости дозы — эффект, отмечали облегчение СС (ЧСР составляло $136,1 \pm 82\%$, в контроле 100%; проведено 25 опытов на 16 крысах). Анализ индивидуальных реакций на вещество не выявил достоверной корреляции с интенсивностью ЭС мозга ($\rho = 0,31$, $p < 0,05$) и показал обратную связь между степенью активации СС после введения этанола и исходной выраженностью РСС ($\rho = 0,46$, $p < 0,01$). На рис. 32 представлена кривая изменения ЧСР под действием тест-дозы этанола во времени. Вследствие большого разброса индивидуальных данных изменения в первые 30 мин после внутрибрюшинного введения этанола не были достоверными в целом по группе. Дальнейший эффект носил характер статистически достоверного облегчения. При сравнении числа реакций разных по направленности (активация, угнетение, без изменения, см. рис. 32, Б) становится ясной причина значительной дисперсии данных в ранние сроки после введения: угнетающий эффект, проявляющийся вначале почти у 50% животных, постепенно ослабевает и становится облегчающим.

Максимум облегчающего действия у разных крыс наблюдается в разные временные интервалы (от 15-й до

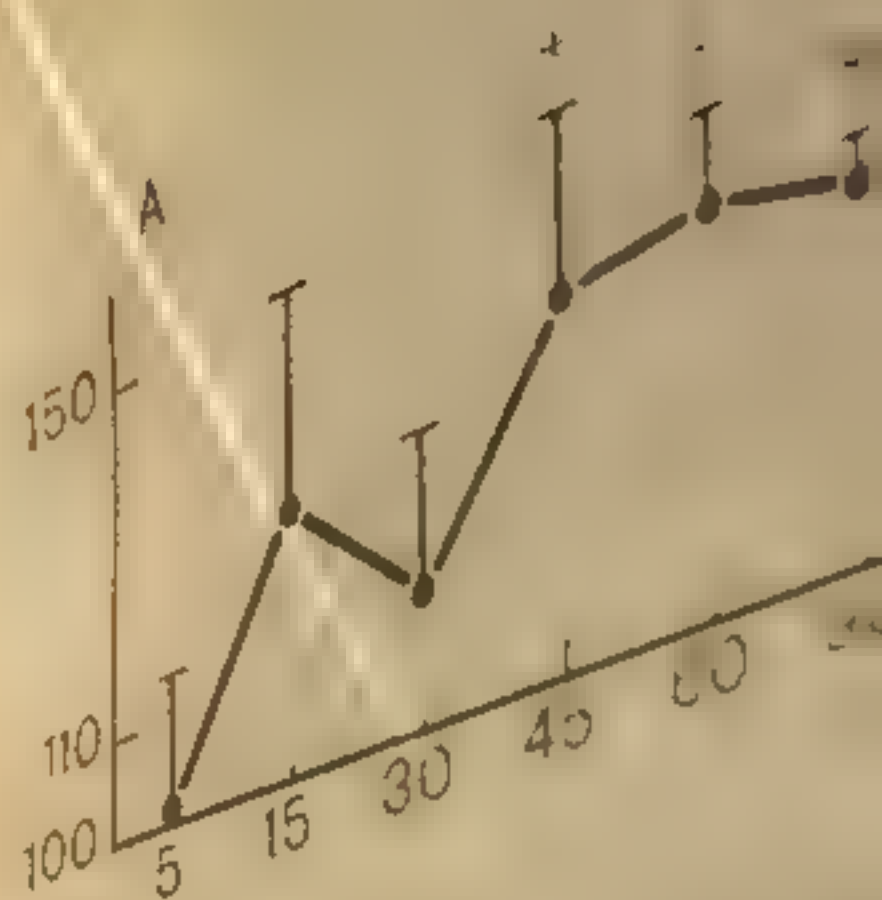


Рис. 32. Изменение РСС под действием этанола (внутрибрюшинно).
А — по оси ординат — число самоактивных реакций (100%); по оси абсцисс — время (мин); Б — по оси ординат — частота вариантов изменения РСС; темная часть — угнетение, светлая — активация.

90-й минуты), однако у 2/3 крыс в диапазоне между 30-й и 60-й минутами наблюдалось усиление пика активирующей реакции ($\rho = 0,25$; $p < 0,05$). Не было выявлено достоверной связи между выраженностью РСС и исходным ЧСР ($\rho = 0,34$, $p < 0,05$). На то, что как направленность, так и динамика его действия определяются метаболитами (метаболическими?), нежелательность реакции и др. В общем, эффект от характера изменения РСС, выражающуюся в нарушении длительности и частоты реакций, отражалось на графике. Вместе с тем, приводило к возрастанию числа реакций на графиках. Вместе с тем, выше симптомами дисмодуляции.

Изменения РСС после введения (30 опытов на 10 крыс) в тивированной фазе, появляющейся и сменяющейся

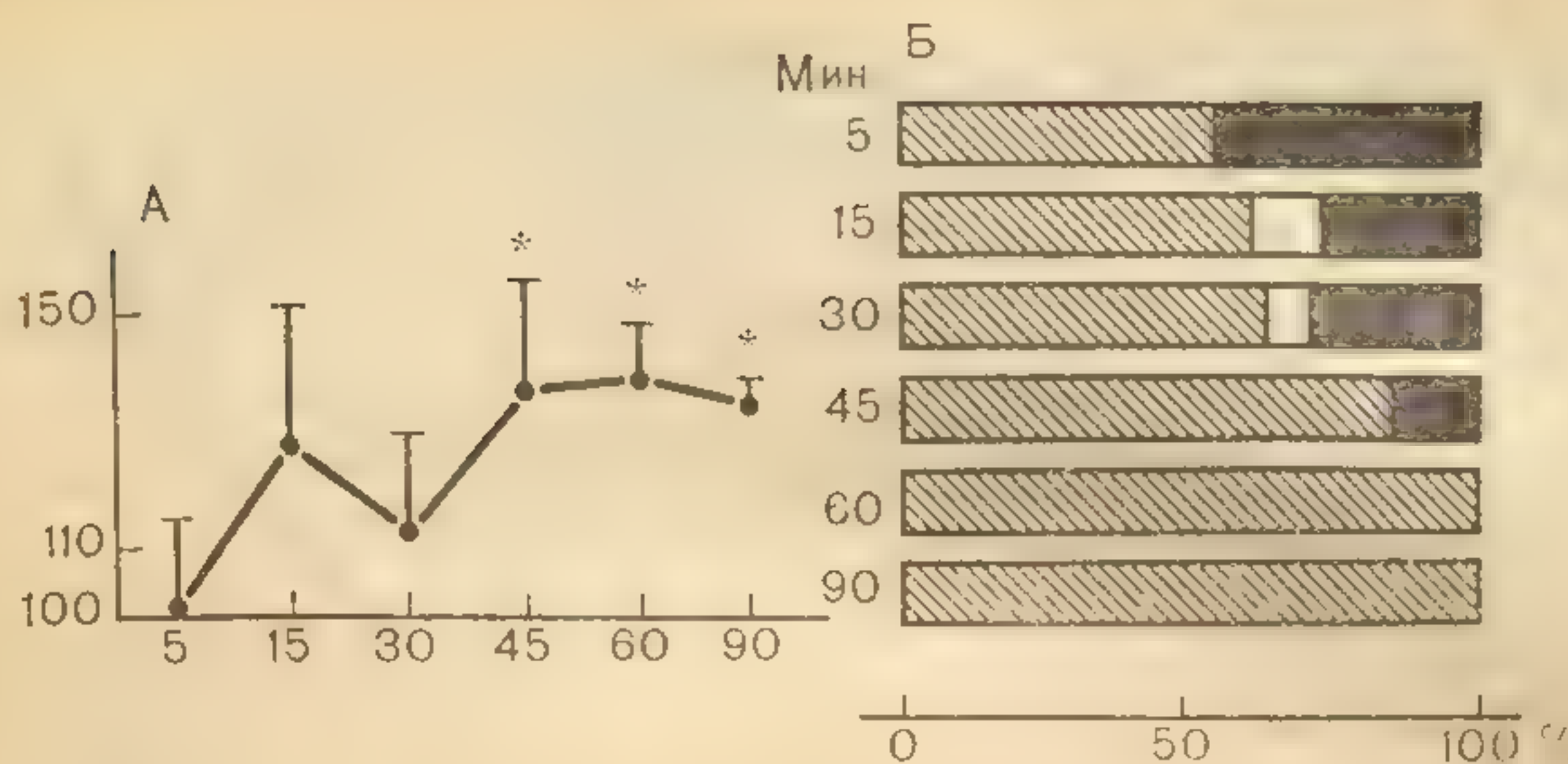


Рис. 32. Изменение РСС под действием тест-дозы этанола (1 мл/кг внутривенно).

А — по оси ординат — число самораздражений в процентах к контролю (100%); по оси абсцисс — время после введения, минуты. Б — распределение частоты вариантов изменения РСС во времени. Штриховка — облегчение РСС; темная часть — угнетение; светлая — отсутствие изменений.

90-й минуты), однако у $\frac{2}{3}$ животных он находится в диапазоне между 30-й и 60-й минутами после введения этанола. Не было выявлено связи между скоростью наступления пика активирующего действия и исходной величиной реакции ($\rho=0,25$; $\rho<0,05$). Также не отмечалось связи между выраженностью депрессивного действия и исходным ЧСР ($\rho=0,34$, $\rho>0,05$). Все это указывает на то, что как направленность эффекта этанола, так и динамика его действия определяются другими факторами (метаболическими?), нежели интенсивность ЭС, выраженность реакции и др. В общем поведении животных, независимо от характера изменения РСС, наблюдали седацию, чередующуюся с эпизодами повышенной двигательной активности, выраженную в той или иной степени атаксию, миорелаксацию, нарушение двигательной координации. Эти эффекты отражались и на характеристиках распределения длительности нажатий и пауз. Увеличение ЧСР приводило к возрастанию эксцесса или сдвигу моды влево на графиках. Вместе с тем увеличивалось число длительных нажатий, что внешне сочеталось с отмеченными выше симптомами дизметрии и двигательной дискоординации.

Изменения РСС после внутривенной инъекции тест-дозы (30 опытов на 10 крысах) отличались наличием активирующей фазы, появляющейся через 3—10 мин после инъекции и сменяющей начальное седативное или даже

Реакция СС при хроническом введении этанола

Путь введения	Продолжительность введения, сутки	Суточная доза, мл/кг	Суммарная доза, мл/кг
Внутривенный	5—7	4—8	20—50
Энтеральный	28—30	4—6	120—150

* Достоверные отличия от контроля по критериям Стьюдента и

короткое наркотическое действие после быстрой внутривенной инфузии, а также более выраженным активирующим эффектом препарата по сравнению с внутривенным введением. Интересно, что это облегчающее действие тест-дозы сопровождалось признаками «опьянения» — атаксией, нарушениями координации движений.

Одной группе из 6 крыс с канюлями в яремной вене вводили в них этанол в дозе 1—1,5 мл 96% раствора на 1 кг массы 4—6 раз в сутки. Всего животные получали за 5—7-дневный период интоксикации суммарную дозу, равную 20—50 мл/кг. В табл. 14 представлены результаты выполненных опытов. В контроле 3 животных (крысы 26, 27 и 28) реагировали активацией СС на внутривенное введение тест-дозы: у 1 крысы не было отчетливых сдвигов, у 2 отмечалось незначительное снижение ЧСР. Следует отметить, что на меньшие дозы этанола (0,3—0,5 мл/кг) у этих 3 крыс была активационная реакция по критерию ЧСР. Через 1 сут после прекращения субхронического введения этанола в группе «активаторов» отмечалось увеличение ЧСР по сравнению с контролем (см. табл. 14). Введение тест-дозы этанола приводило к дальнейшему облегчению РСС, однако менее выраженно, чем до алкогольной интоксикации как в целом по группе, так и при сопоставлении индивидуальных показателей. В группе крыс, реагировавших угнетением РСС на

СС при введении тест-дозы этанола (число самораздражений по сравнению с контролем, принятым за 100%)		СС в период абстиненции	
до введения	после введения	срок абстиненции, ч	изменение числа самораздражений (контроль принят за 100%)
154,0±17,5 *	132,3±12,3 *	24—30	117,6±3,2 *
82,0±1,0 *	159,0±27,0	48—72	165,0±22,0 *
121,6±9,7 *	61,0±10,9 *		34,0±14,0 *
16,0±11,0	188,2±14,1		166,2±17,1
	(крыса 52)		
95,3±12,0	59,7±14,2		32,0±6,0
	(крыса 48)		
32,0±9,4	32,6±12,0		56,0±5,1
	(крыса 53)		

Вилкоксона.

первые введения, отмена этанола приводила к резкому облегчению СС, причем у 2 крыс оно сопровождалось признаками сексуального возбуждения (эрекция и эякуляция). Введение на этом фоне тест-дозы этанола не приводило к существенному сдвигу «абстинентной» активации, и РСС была на уровне выше контрольного.

Другой группе из 6 крыс после стабилизации РСС и определения эффекта тест-дозы представлялась возможность потребления 10% раствора этанола вместо воды. Были отобраны животные, реагировавшие на тест-дозу этанола активацией (крысы 37, 47 и 50), нейтрально или угнетением СС (крысы 48, 52, 53). Прекращение месячного потребления привело в группе «активаторов» к абстинентной реакции II типа, т. е. подавлению эмоционально-позитивных реакций (см. табл. 14). Введение этанола на этом фоне несколько уменьшало степень «абстинентной» депрессии РСС, однако ЧСР оставалось на уровне ниже контрольного. У крыс 48 и 53 в абстинентном периоде ЧСР снижалось, а у крысы 52 повышалось. На этом фоне тест-доза этанола существенно не изменяла ни абстинентную депрессию, ни активацию эмоционально-позитивных реакций. Интересно, что у крыс 48 и 53 в контроле не наблюдалось облегчающего действия этанола во всем диапазоне исследованных доз (0,1—1,5 мл/кг). У крысы 52 развилась толерантность к угнетающему эф-

Реакция СС при хроническом введении этанола

Путь введения	Продолжительность введения, сутки	Суточная доза, мл/кг	Суммарная доза, мл/кг
Внутривенный	5—7	4—8	20—50
Энтеральный	28—30	4—6	120—150

* Достоверные отличия от контроля по критериям Стьюдента и

короткое наркотическое действие после быстрой внутривенной инфузии, а также более выраженным активирующим эффектом препарата по сравнению с внутрибрюшным введением. Интересно, что это облегчающее действие тест-дозы сопровождалось признаками «опьянения» — атаксией, нарушениями координации движений.

Одной группе из 6 крыс с канюлями в яремной вене вводили в них этанол в дозе 1—1,5 мл 96% раствора на 1 кг массы 4—6 раз в сутки. Всего животные получали за 5—7-дневный период интоксикации суммарную дозу, равную 20—50 мл/кг. В табл. 14 представлены результаты выполненных опытов. В контроле 3 животных (крысы 26, 27 и 28) реагировали активацией СС на внутривенное введение тест-дозы: у 1 крысы не было отчетливых сдвигов, у 2 отмечалось незначительное снижение ЧСР. Следует отметить, что на меньшие дозы этанола (0,3—0,5 мл/кг) у этих 3 крыс была активационная реакция, по критерию ЧСР. Через 1 сут после прекращения субхронического введения этанола в группе «активаторов» отмечалось увеличение ЧСР по сравнению с контролем (см. табл. 14). Введение тест-дозы этанола приводило к дальнейшему облегчению РСС, однако менее выраженно, чем до алкогольной интоксикации как в целом по группе, так и при сопоставлении индивидуальных показателей. В группе крыс, реагировавших угнетением РСС на

СС	до введения
154,0±17,5*	159
82,0±1,0*	
121,6±9,7*	188,2
16,0±11,0	(кр
95,3±12,0	59,7
32,0±9,4	32,6
	(кр

Вилкоксона.

первые введения, от облегчению СС, при признаками сенсуализации). Введение наводило к существенным, и РСС была на... Другой группе из определения эффекта востребован 10 были отобраны животные активацией (угнетением СС (крысы) стивентной реакции при на этом фоне нескольких уровней ниже контрольного периода ЧСР снижалось. На этом фоне тест-дозы активационных реакций. И контроле не наблюдалось во всем диапазоне исследований у крыс 52 развивалась

Таблица 14

СС при введении тест-дозы этанола (число самораздражений по сравнению с контролем, принятым за 100%)		СС в период абстиненции	
до введения	после введения	срок абстинен- ции, ч	изменение числа самораздраже- ний (контроль принят за 100%)
154,0±17,5 *	132,3±12,3 *	24—30	117,6±3,2 *
82,0±1,0 *	159,0±27,0	48—72	165,0±22,0 *
121,6±9,7 *	61,0±10,9 *		34,0±14,0 *
16,0±11,0	188,2±14,1		166,2±17,1
	(крыса 52)		32,0±6,0
95,3±12,0	59,7±14,2		56,0±5,1
	(крыса 48)		
32,0±9,4	32,6±12,0		
	(крыса 53)		

Вилкоксона.

первые введения, отмена этанола приводила к резкому облегчению СС, причем у 2 крыс оно сопровождалось признаками сексуального возбуждения (эрекция и эякуляция). Введение на этом фоне тест-дозы этанола не приводило к существенному сдвигу «абстинентной» активации, и РСС была на уровне выше контрольного.

Другой группе из 6 крыс после стабилизации РСС и определения эффекта тест-дозы представлялась возможность потребления 10% раствора этанола вместо воды. Были отобраны животные, реагировавшие на тест-дозу этанола активацией (крысы 37, 47 и 50), нейтрально или угнетением СС (крысы 48, 52, 53). Прекращение месячного потребления привело в группе «активаторов» к абстинентной реакции II типа, т. е. подавлению эмоционально-позитивных реакций (см. табл. 14). Введение этанола на этом фоне несколько уменьшало степень «абстинентной» депрессии РСС, однако ЧСР оставалось на уровне ниже контрольного. У крыс 48 и 53 в абстинентном периоде ЧСР снижалось, а у крысы 52 повышалось. На этом фоне тест-доза этанола существенно не изменяла ни абстинентную депрессию, ни активацию эмоционально-позитивных реакций. Интересно, что у крыс 48 и 53 в контроле не наблюдалось облегчающего действия этанола во всем диапазоне исследованных доз (0,1—1,5 мл/кг). У крысы 52 развилась толерантность к угнетающему эф-

фекту этанола и после принудительной «алкоголизации» вещество вызывало активацию РСС.

Данный способ интоксикации отличается от предыдущего тем, что препарат потребляется самим животным через рот. Это создает условия для более равномерного и более стабильного содержания этанола в крови. В сумме за 1 мес животные потребляли до 150 мл/кг этанола, что способствовало формированию зависимости от препарата. При отмене этанола и абстинентной реакции II типа отмечались признаки общей поведенческой депрессии, раздражительность при взятии животных руками, гиперчувствительность на световые и тактильные стимулы, а у крысы 37 при ЭС провоцировались судорожные проявления.

У 2 крыс РСС изучали при «свободном» режиме подкрепления, т. е. в ситуации, когда длительность подкрепляющей серии стимулов определялась временем нажатия на педаль. Животным предоставлялся вместо воды 15% раствор этанола 1 раз в день в течение 1 ч. После этого животных помещали в камеру для СС. Результаты опытов представлены на рис. 33. У обеих крыс этанол вызывал достоверное облегчение СС как по показателю ЧСР, так и по общему времени ЭС мозга, причем этот эффект сохранялся на протяжении всего периода введения этанола. На рис. 33 приведены усредненные показатели СС за контрольный период за 5—7 проб «алкогольного» периода опыта. Абсолютное количество потреблявшегося этанола колебалось за это время от 0,6 до 1,3 мл. Отмена этанола у обеих крыс приводила к эффективному поддержанию уровня активации РСС. У 2 крыс РСС осуществлялась в «фиксированном» режиме (см. рис. 33, Б). Крыса 6 до вживления электродов потребляла этанол в течение 1 года и предпочитала его в «двухбутылочном тесте». При добавлении этанола внутрибрюшинно в дозах 1—1,5 мл/кг СС активировалась, однако через 3 нед такого комбинированного введения отмена препарата вызывала депрессию СС и судорожную реакцию. Крыса 8 до опыта не получала алкоголь. Массивное 2-недельное введение этанола привело у этой крысы к угнетению СС (этанол вводили внутрь и внутрибрюшинно), хотя в первой половине периода до 10-го дня РСС активировалась. Отмена препарата способствовала резкому угнетению РСС.

Кроме того, 2 крысам, зависимым от морфина, вживляли канюли и производили инъекции этанола (1 мл/кг) на 3—4-й день после отмены морфина. У обоих животных

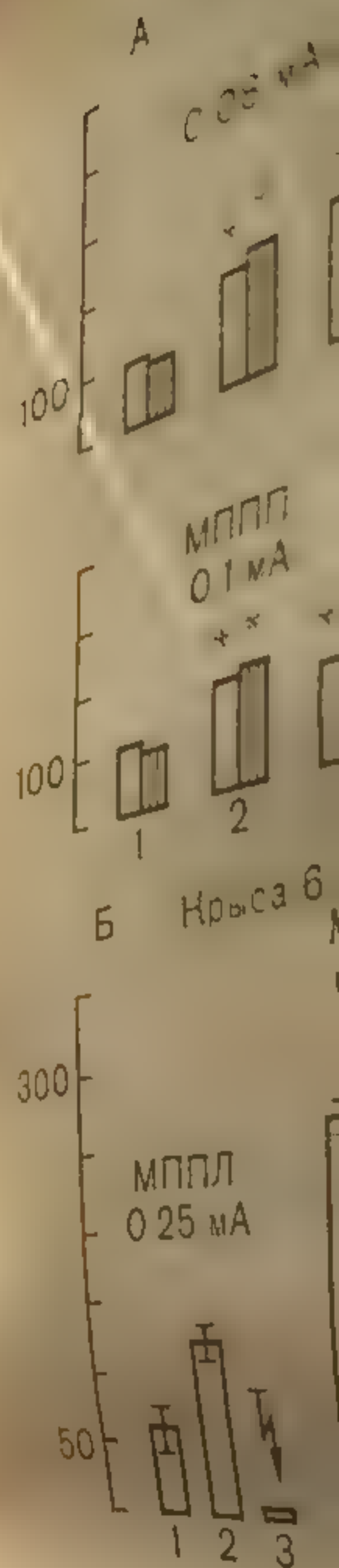


Рис. 33. Реакция СС при введении этанола. А — влияние этанола на РСС у крысы 4 с двумя электродами (левый — общий, правый — стримовый). 1 — период контроля; 2 — период после введения этанола. Б — реакция СС у крысы 6 на введение этанола (1 мл/кг) и абстинентной реакции (2) и абстинентной реакции (3) периода за опыт, стрелкой отмечено в тексте.

отмечалась абстинентная реакция, вызывавшая оживление степени «морфинизации», что введением этанола резко активировало РСС. Таким образом, при введении этанола на фоне действия абстинентной стимуляции

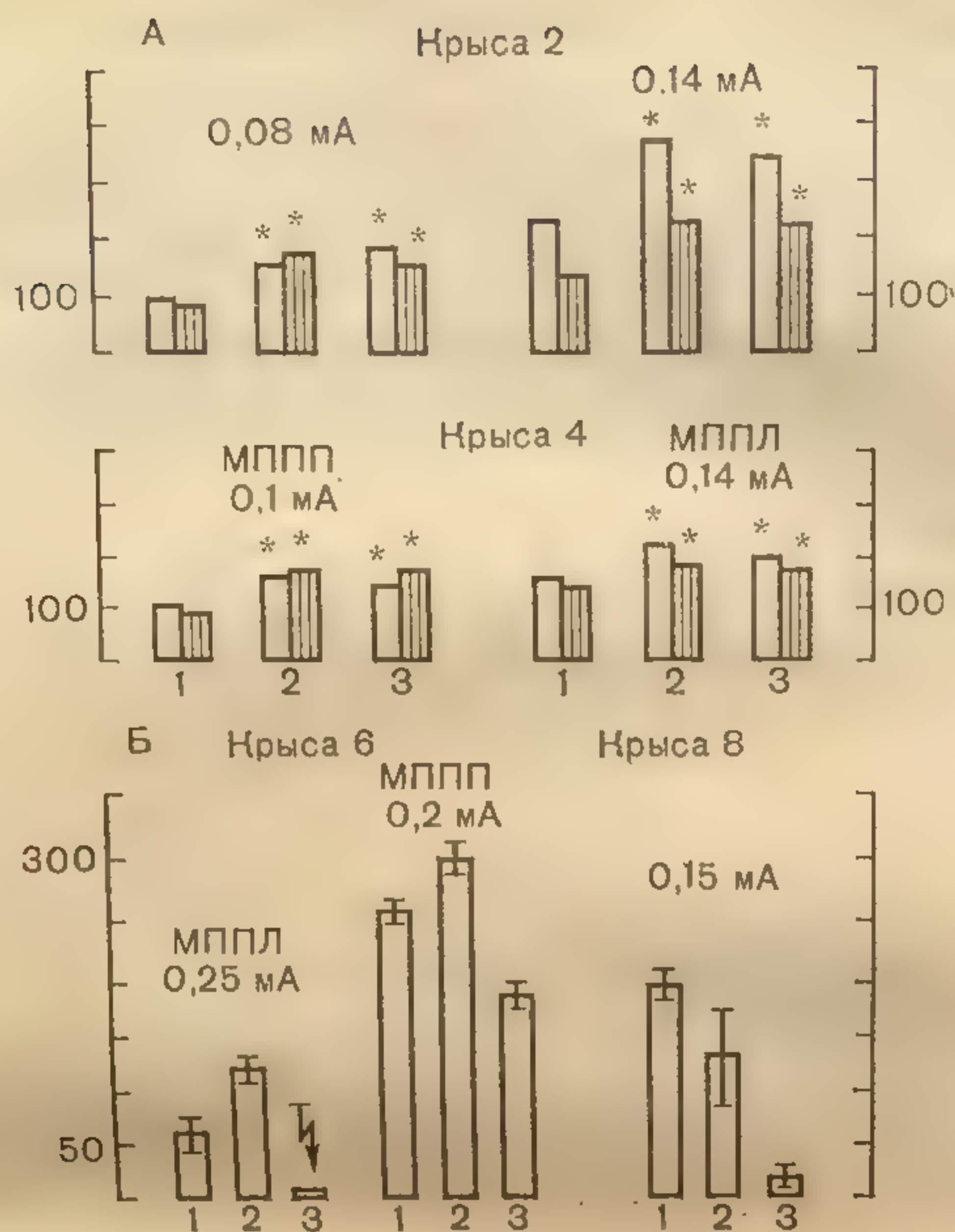


Рис. 33. Реакция СС при введении этанола.

А — влияние этанола на РСС (свободный режим) у крысы 2 при разной силе тока и крысы 4 с двух «точек» подбугорья. Светлые столбики — число самораздражений (левая ось ординат), столбики с вертикальной штриховкой — общее время стимуляции мозга (правая ось ординат); 1 — период контроля; 2 — период потребления этанола (12 дней); 3 — через 24—30 ч после отмены этанола. Звездочками отмечены данные, достоверно отличные от контроля (при $p=0,05$, критерий Манна — Уитни). МППП и МППЛ — медиальный продольный пучок правый и левый соответственно. Б — РСС у крыс 6 и 8 в контрольном (1), «алкогольном» (2) и абстинентном (3) периодах. По оси ординат — число самораздражений за опыт, стрелкой отмечены судорожные реакции во время опыта. У крысы 6 исследовали две точки «подбугорья». Остальные объяснения в тексте.

отмечалась абстинентная реакция II типа. На этом фоне алкоголь вызывал оживление РСС, которое, однако, не достигало степени «морфинной» активации (рис. 34). Интересно, что введенный на этом фоне налоксон подавляет алкогольную активацию РСС, при этом у животного наступало резкое угнетение, отмечалась одышка.

Таким образом, приведенные данные показывают, что в действии этанола на оперантную реакцию, подкрепляемую стимуляцией системы «награды», проявляются две

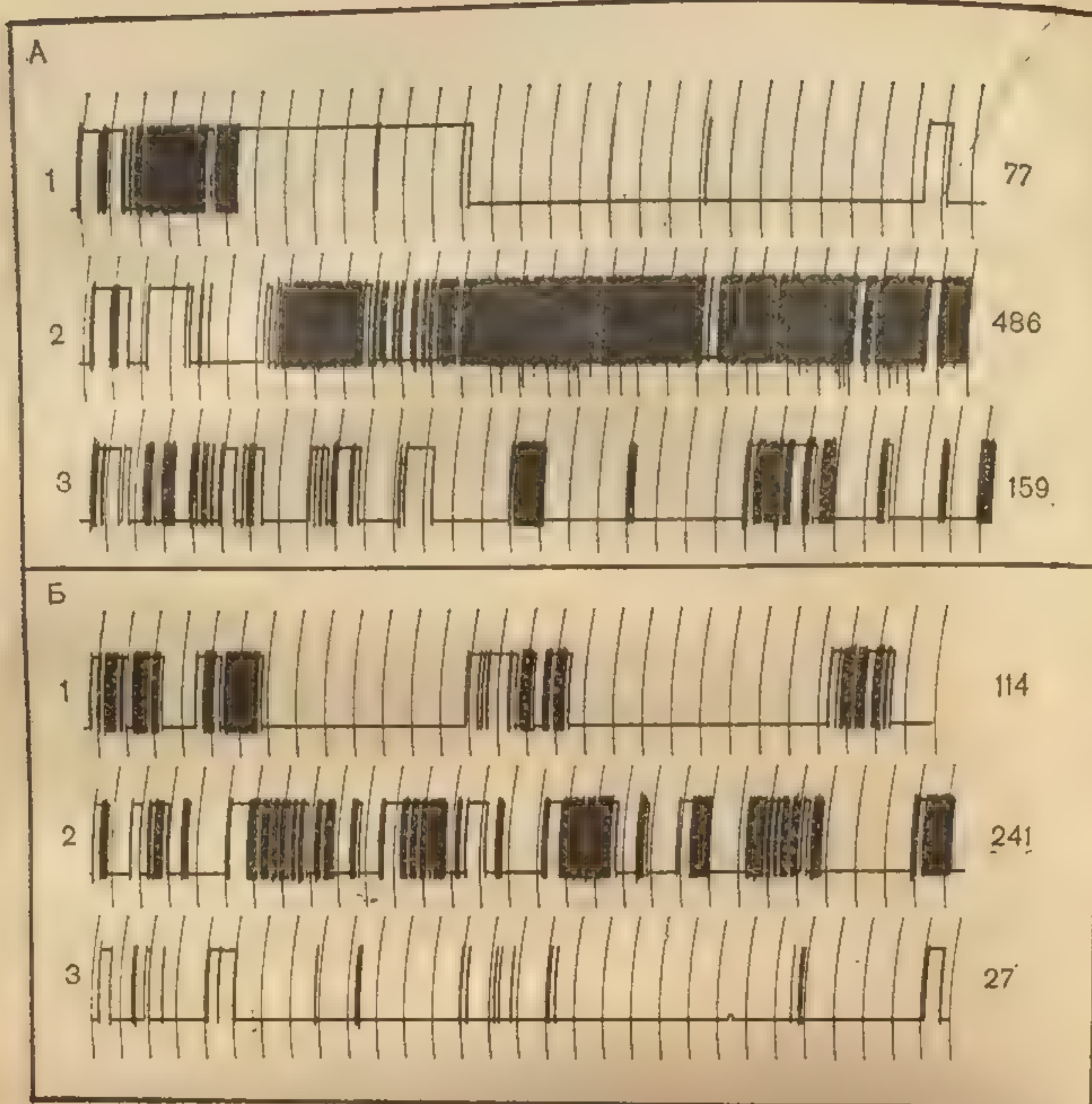


Рис. 34. Влияние алкоголя на СС у морфинзависимых крыс. А — РСС у крысы 14 в периодах абстиненции (1), через 40 мин после внутрибрюшинного введения морфина в дозе 10 мг/кг (2). В пробе с этанолом (3) до введения препарата РСС была полностью подавлена. Б — РСС у крысы 10 в период абстиненции (1), через 10 мин после внутрибрюшинного введения 1 мл/кг этанола (2) и через 15 мин после дополнительного внутрибрюшинного введения налоксона (5 мг/кг) на фоне этанола (3). Цифры справа от записей обозначают число самораздражений за одну пробу.

тенденции — активирующая и депримирующая, определяемые как у отдельных животных, так и в группе в целом. При внутрибрюшинном и внутривенном введениях обычной начальной фазой являются торможение или же отсутствие определенного эффекта в отношении РСС, что коррелирует с проявлениями седативного и даже наркотического (при внутривенном введении) действия а также моторными нарушениями. Затем через 5—20 при внутривенном или 30—45 мин при внутрибрюшинном введении на фоне «опьянения» развивается активация эмоционально-позитивных реакций. Увеличение дозы до 2—3 мл/кг, хотя и уменьшает степень облегчения РСС, не из-

меняет знака эффекта
угнетающий эффект
Быстрый и отчет
внутривенном введе
энергичных и актив
эмоционально-позит
дапил. даже наркоти
тивирующего действи
указывать на деэкс
эффекта. У некото
ции СС после введе
угнетение. Такая ра
шей выраженности
моторных или седат
пе, в которой изуча
животных не было
активация» РСС и
латентный период
ность связана с пе
нола у этих живот
темы мозга. В этой
Ю. В. Бурова и
12 исследованных
вал СС гипоталам
легчающим эффек
требление этанола
Длительное введе
пией эмоциональн
ных. Вместе с тем
позиция приводит
препарата на РСС
признаки толеран
вочные сроки ее
суточной дозой,
относительная пл
у 70% «активато
вали нейтральной
никла трансформ
хронического вве
направленность
животные исходн
действию препара
быть отражением
ному угнетающе
ции являло на кт

меняет знака эффекта, несмотря на более сильный угнетающий эффект этанола.

Быстрый и отчетливый эффект тест-дозы этанола при внутривенном введении может быть отражением более энергичных и быстрых процессов, отражающих активацию эмоционально-позитивных систем. Тот факт, что фаза седации, даже наркоза может предшествовать развитию активирующего действия этанола на РСС, может косвенно указывать на дезингибирующее происхождение данного эффекта. У некоторых животных не наблюдается активации СС после введения этанола и даже происходит ее угнетение. Такая реакция на этанол не сочеталась с большей выраженностью «мешающих» оперантной реакции моторных или седативного эффектов. Поскольку в группе, в которой изучалась зависимость доза — эффект, таких животных не было, можно допустить, что «алкогольная активация» РСС имеет у этанолрезистентных животных латентный период более 30 мин. Альтернативная возможность связана с первично депримирующим действием этанола у этих животных на эмоционально-позитивные системы мозга. В этой связи уместно отметить, что в опытах Ю. В. Букова и С. А. Борисенко (1978) только у 5 из 12 исследованных крыс алкоголь (0,5—1 г/кг) активировал СС гипоталамуса. Интересно, что у животных с облегчающим эффектом в ситуации свободного выбора потребление этанола было выше, чем у остальных крыс.

Длительное введение этанола сопровождается активацией эмоционально-позитивных реакций у части животных. Вместе с тем субхроническая или хроническая экспозиция приводит к изменению выраженности действия препарата на РСС. В группе «активаторов» развиваются признаки толерантности. В табл. 15 указаны ориентировочные сроки ее появления, которые определяются как суточной дозой, так и путем введения этанола. В целом относительная или абсолютная толерантность развивалась у 70% «активаторов». У 4 из 6 крыс, которые реагировали нейтральной или тормозной реакцией на этанол, возникла трансформация эффекта этанола, который после хронического введения стал активировать РСС, а у 2 крыс направленность эффекта осталась прежней; причем эти животные исходно были резистентны к облегчающему действию препарата. Указанная трансформация может быть отражением развивающейся толерантности к начальному угнетающему действию и смещением фазы активации влево на кривой время — эффект, если исходная ре-

Таблица 15

Динамика развития толерантности к угнетающему действию психодепрессантов на реакцию СС гипоталамуса

Вещество	Путь введения	Суточная доза	Тест-доза	Сроки развития толерантности, сутки	Трансформация угнетающего эффекта в активирующий
Этанол, мл/кг	Энтеральный	4—6	1	2—4	+
»	Внутривенный	4—8	1	2—4	+
Диазепам, мг/кг	Подкожный	10—20	10—20	1—5	+
Этаминал-натрий, мг/кг	Внутрибрюшинный	20	10	2—3	+

акция у этих животных была двухфазной или же причиной трансформации являются инертность в реакции системы «паграды» на этанол у этих крыс и необходимость повторных воздействий вещества для проявления активирующего СС действия.

Выявляется четкая связь между длительностью периода введения этанола или кумулятивной дозой и типом абстинентной реакции системы «паграды». Введение этанола в течение 5—12 дней (доза 20—60 мл/кг) приводило к абстинентной реакции I типа (увеличение ЧСР) после отмены препарата, а введение его продолжительностью 16—21 день (120—180 мл/кг) проявлялась реакцией II типа (снижение ЧСР). Достоверность связи между типом абстинентной реакции и величиной экспозиции была высокой ($\chi^2=17,9$; $p<0,001$). Прослеживается определенная корреляция между типом абстинентной реакции и сохранностью активирующего РСС эффекта этанола. Так, абстинентная реакция II типа отмечалась, как правило, у крыс, толерантных к стимулирующему эффекту этанола на РСС, тогда как неполная толерантность или ее отсутствие сочеталась с I типом абстинентных сдвигов.

Производные бензодиазепина. J. Marks (1978) пришел к выводу, что бензодиазепины могут вызывать психическую и физическую зависимость, если дают в больших дозах, длительно, особенно пациентам с нестабильными личностными характеристиками. Интересно, что влечение к бензодиазепинам у наркоманов-героинистов, получавших поддерживающую терапию метадоном, хотя и уступает влечению к опиатам и амфетаминам, но в 2—3 раза

превышает влечение к барбитуратам и алкоголю [Woody G. E. et al., 1975]. На опасность злоупотребления бензодиазепинами, развития наркоманического пристрастия или психологического привыкания к ним указывают и другие авторы [Owen R. T., Tyger P., 1983; Vader M., 1983].

Психологическая зависимость от бензодиазепинов обусловлена подкрепляющими свойствами их анксиолитического эффекта, а также «эйфоризирующим» действием. В связи с этим представляют интерес данные о влиянии бензодиазепинов на систему положительного подкрепления, которые получены многими авторами [Толмаская Э. С. и др., 1967; Сегал Б. М. и др., 1968; Паткина Н. А., 1974; Вальдман А. В. и др., 1976; Звартау Э. Э., Паткина Н. А., 1976; Буров Ю. В., Борисенко С. А., 1977; Марусов И. В., 1979; Olds M., 1966; Panksepp J. et al., 1970]. Большинство исследователей указывают на облегчающее влияние бензодиазепинов на РСС. Однако могут наблюдаться нейтральные или даже негативные эффекты, имеющие топографические и другие детерминанты. Так, в большей степени облегчение РСС развивается при расположении электродов в заднем, но не переднем гипоталамусе [Olds M., 1966]. Диазепам увеличивает ЧСР гипоталамуса, но не перегородки [Борисенко С. А., 1977].

Хлордиазепоксид (15 мг/кг) активирует СС тех «точек» латерального гипоталамуса, которым присущи также реакции избавления [Panksepp J. et al., 1970], поэтому авторы полагают, что хлордиазепоксид скорее моделирует деятельность «негативных» систем, а изменение «позитивных» реакций является вторичным. Эту точку зрения разделяют Ю. В. Буров и С. А. Борисенко (1977) на основании данных об изменении ЧСР, но не порога СС под влиянием бензодиазепинов в латеральном гипоталамусе и отсутствии активации СС перегородки, где, как предполагают, не представлен нервный субстрат отрицательных эмоций. Однако этим положениям противоречат выводы М. Olds (1966), считающей, что бензодиазепины облегчают механизм «награды» в гипоталамусе, и данные о снижении порога РСС после приема хлордиазепоксида [Сегал Б. М. и др., 1968], а также наблюдения об активации СС с «чисто» позитивных точек гипоталамуса [Паткина Н. А., 1974; Вальдман А. В. и др., 1976] и облегчении СС в дозах, не влияющих на реакцию избавления от негативной стимуляции. При сравнительном изучении различных транквилизаторов И. В. Марусов (1979) выявил, что ак-

тивация СС свойственна всем изучавшимся бензодиазепинам, причем она не связана с общеактивирующим эффектом, поскольку может сочетаться как с усилением, так и с угнетением ориентировочно-исследовательской реакции в «открытом поле».

Мы исследовали изменение РСС при повторных введениях больших доз бензодиазепинов. Опыты выполнены на 5 белых крысах-самцах с вживленными электродами в латеральном гипоталамусе. После стабилизации ЧСР приступали к выработке зависимости от диазепама путем субхронической интоксикации в течение 10 дней. Диазепам (седуксен, фирма «Гедеон Рихтер») вводили подкожно 1 раз в сутки, начиная с 10 мг/кг с повышением дозы до 20 мг/кг и поддержанием при переносимости на уровне 15 мг/кг. Влияние препарата на СС исследовалось в двух дозах: тест-дозе (1 мг/кг) и «нагрузочной» дозе (в периоде выработки зависимости). Диазепам вводили за 30 мин до теста СС. Абстинентные эффекты определяли в двух вариантах: «суточные» абстиненции через 24 ч после очередной инъекции и эффект отмены, отражающий динамику эмоционально-позитивных реакций в течение недели после прекращения введения диазепама. Побочные эффекты препарата оценивали по условной шкале: 0 — отсутствие двигательных нарушений; 1 — незначительные нарушения походки (атаксия); незначительные нарушения двигательной координации; 2 — отчетливая атаксия (пошатывание при ходьбе) и двигательная дискоординация (дисметричные движения); 3 — сильно выраженная атаксия, затрудненный выход из бокового положения при укладывании животного, опускание тазовой части из-за расслабления мышц задних конечностей.

На рис. 35 представлены индивидуальные графики опыта для 4 крыс. Тест-доза диазепама вызвала активацию СС у всех животных, кроме крысы 41, у которой ЧСР оставалось в пределах верхних границ контроля. ЧСР в целом по группе составило $182,2 \pm 21,2\%$ от контроля, принятого за 100%. Двигательные нарушения при этом были незначительными. Первая «нагрузочная» доза (10 мг/кг) вызвала угнетение СС по сравнению с контролем у крыс 38 и 45, у остальных сохранялась активация или меньшая, чем тест-дозы (крыса 37), или более выраженная (крыса 39), а у крысы 41 активация проявлялась именно от «нагрузочной» дозы. Атактические расстройства были умеренной или сильной степени (2—3 балла), причем активация СС по сравнению с контролем сочеталась только с умеренной, а торможение СС — с сильно выраженной атаксией ($\chi^2=5$, $p<0,05$); такую же направленность имела связь между степенью двигательных нарушений и изменением ЧСР после «нагрузочной» дозы по сравнению с тест-дозой. В известной степени характер реакции на первую «нагрузочную» дозу прогнозировался

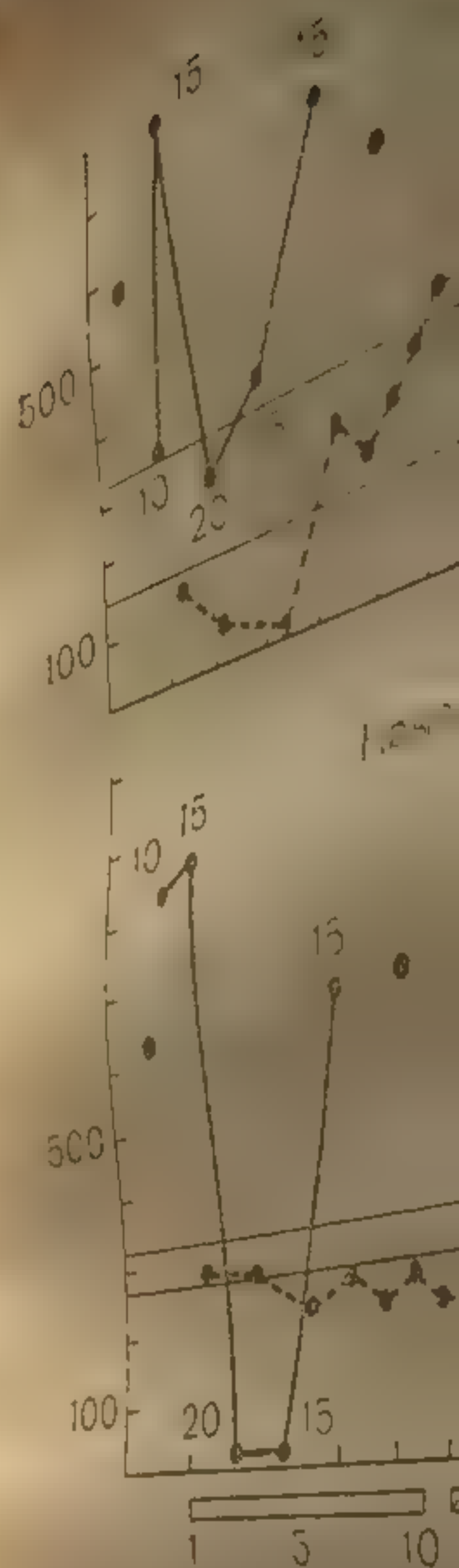


Рис. 35. Реакция самораздражения на диазепам.

По оси ординат — число самораздражений и дни отмены препарата (штриховая линия — число инъекций и дни отмены препарата). Штриховая линия — число инъекций и дни отмены препарата. Штриховая линия — число инъекций и дни отмены препарата. Штриховая линия — число инъекций и дни отмены препарата.

по выраженности моторных тест-дозы. Отсутствия на диазепам в период активации умеренно выраженной СС при нагрузке. При введении «нагрузочной» дозы СС — с сильно выраженной атаксией ($\chi^2=5$, $p<0,05$); такую же направленность имела связь между степенью двигательных нарушений и изменением ЧСР после «нагрузочной» дозы по сравнению с тест-дозой. В известной степени характер реакции на первую «нагрузочную» дозу прогнозировался

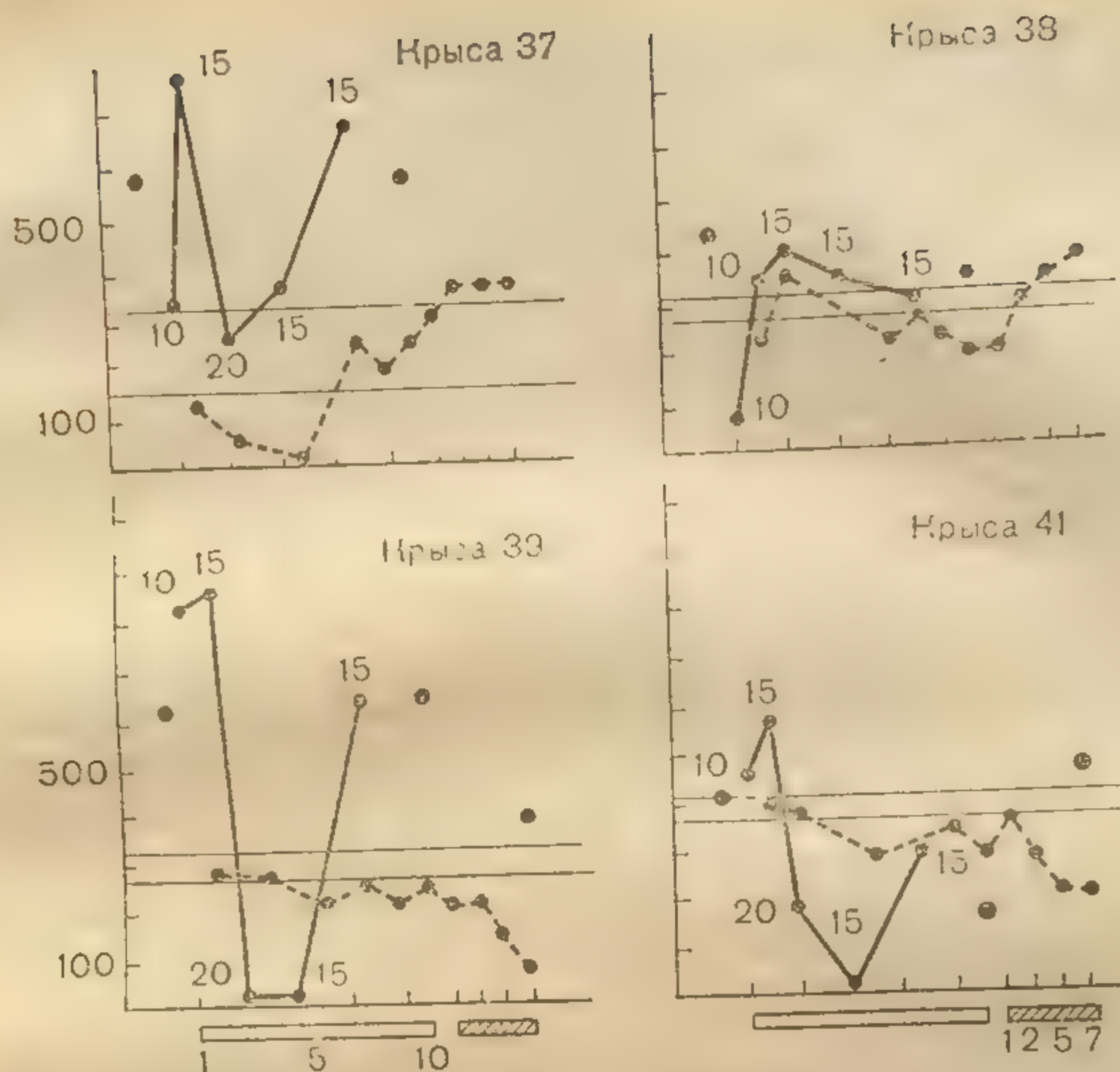


Рис. 35. Реакция самораздражения при хроническом введении диазепам.

По оси ординат — число самораздражений; по оси абсцисс — номера инъекций и дни отмены после курса инъекций диазепам (заштриховано). Сплошная линия — число самораздражений после инъекции препарата (цифрами указаны доза диазепам, мг/кг). Штриховая — то же до инъекций и после отмены диазепам. Темными кружками обозначена реакция на тест-дозу (1 мг/кг). Горизонтальными линиями показаны доверительные границы контроля. Цифры в кружке — выраженность нейротоксических эффектов (см. текст).

по выраженности моторных побочных эффектов при введении тест-дозы. Отсутствие или слабая атактическая реакция на диазепам в дозе 1 мг/кг коррелировала с сохранением активирующего эффекта после дозы 10 мг/кг, а умеренно выраженная атаксия коррелировала с угнетением СС при нагрузке диазепамом ($\chi^2=5,0$; $p<0,05$).

При введении «нагрузочных» доз отмечалось кумулятивное угнетение СС (крысы 39, 41) или уменьшение степени активации (крысы 37, 38). Крыса 45 оказалась чувствительной к диазепаму, и ЧСР на протяжении курса инъекций было ниже границ контроля. Тем не менее к концу периода введения наблюдался выход по ЧСР на уровень контроля или активирующего действия (у 3 крыс). Изменению оперантной реакции сопутствовали се-

дация и нейротоксические проявления, причем на 3-и сутки введения эти симптомы нарастали. У 3 животных с угнетением РСС (крысы 39, 41 и 45) имелась достоверная обратная связь ($\rho = -0,8$) между степенью общедепрессивного эффекта и ЧСР. В целом по группе связь между степенью атаксии и двигательной дискоординации была отчетлива. Так, по сумме всех проб при атаксии-2 у 80% животных отмечалось облегчение и у 20% — угнетение СС, а при атаксии-3 эти цифры соответственно составили 8 и 83% (в 9% опытов ЧСР было в границах контроля). Критерий согласия между степенью двигательных нарушений и направленностью сдвигов ЧСР составил 12,4 ($p < 0,001$).

Повторное введение тест-дозы диазепама через 1 сут после 9-й инъекции у крыс 37 и 39 давало такой же активизирующий эффект, как и в контрольном периоде; у крысы 33 степень облегчения была меньшей, у крыс 41 и 45 диазепам угнетал СС. Следует отметить, что у первых 2 крыс тест-доза вводилась на фоне адаптации к большим дозам диазепама, а у остальных на фоне снижения выраженности активирующего эффекта или депрессии СС. Интересно, что через 1 нед после отмены диазепама препарат, введенный в тест-дозе, у 2 крыс усиливал свое действие: снизилось облегчающее влияние (крыса 39) на фоне резкой атаксии или проявился облегчающий эффект (крыса 41). Эти изменения отражают своего рода «сенсбилизацию» к эффекту диазепама, поскольку у крысы 39 после введения развились сильный седативный и атактический эффекты, а у крысы 41 — усиление РСС, отмечавшееся в контроле от больших, чем 1 мг/кг доз препарата. Иначе говоря, в обоих случаях отмечался эффект, характерный для дозы большей, чем тест-доза.

Суточные абстиненции характеризовались в основном снижением СС ниже контрольного уровня (см. рис. 35). У всех животных отмечалась определенная линейная тенденция к постепенному нарастанию абстинентной депрессии. Крыса 37 к 8-й инъекции частично «компенсировала» ЧСР, которое достигало контрольных величин. После отмены диазепама у 3 животных (крысы 39, 41 и 45) отмечалось угнетение СС в течение всего недельного периода наблюдения. Каких-либо заметных сдвигов в общем поведении, с которыми можно было бы связать угнетение СС, у этих животных не выявилось, хотя внешне они выглядели несколько угнетенными. У крыс 37 и 38 РСС

в периоде отмены восстанавливалась, а начиная со 2—5-го дня проходила на уровне выше контрольного. У одной из крыс в некоторых опытах при СС отмечались судорожные реакции. У животных с активным двигательным компонентом, связанным с раздражением мозга (крысы 37 и 38), происходили усиление горизонтальной и вертикальной активности, а также поведения чистки. Анализ данных показал отсутствие связи между характером эффекта диазепама (облегчающим или угнетающим) через 30 мин и через 1 сут после введения ($\chi^2=1,6$; $p>0,2$). Доминирующей реакцией через 1 сут было снижение ЧСР.

Таким образом, СС при повторном введении диазепама изменялась под влиянием двух факторов: собственно облегчающего действия препарата на эффект «награды» и седативного, миорелаксирующего эффектов, которые препятствовали оперантной реакции. Угнетение СС при повторных введениях диазепама, вероятно, имеет кумулятивную природу. Фармакокинетические данные показывают сравнительно медленную элиминацию диазепама, причем при субхроническом введении она замедляется, видимо, из-за торможения клиренса метаболитом дезметилдиазепамом. Если оценивать нейротоксический эффект по его внешнему проявлению, то только у одного животного (крыса 39) к концу цикла введений развивалась толерантность. Однако толерантность к угнетающему влиянию больших доз диазепама на СС (так называемая поведенческая толерантность) развивалась у крыс 37 и 41. Наши данные подтверждают выводы Ю. И. Вихляева и соавт. (1970), И. А. Джагацпаян и соавт. (1972), Т. А. Клыгуль (1976) о развитии толерантности к седативному и миорелаксантному действию бензодиазепинов. Облегчающее влияние диазепама на СС в том случае, если оно не маскировалось нейротоксическими эффектами, проявлялось и на фоне действия больших доз препарата. У животных, толерантных к угнетающему действию, реакция на тест-дозу сохранялась. Следовательно, активизирующий эффект подобно анксиолитическому, не проявляет явной тенденции к привыканию. Адаптация к угнетающему действию имеет в основе фармакокинетические и фармакодинамические механизмы и, возможно, приспособительные реакции на уровне бензодиазепиновых рецепторов [Rosenberg H. C., Chiu T. N., 1979]. Вместе с тем сохранение активирующего действия на основании современных литературных данных объяснить трудно. Возможно,

что в основе этого явления лежит гетерогенность популяции бензодиазепиновых рецепторов.

Угнетение РСС при «суточных» абстиненциях отражает формирующееся состояние зависимости. Оно не может быть феноменом «отдачи», поскольку не коррелирует с тормозным или активизирующим эффектом диазепама. Оно не связано также с эффектом остаточной дозы препарата, так как в общем поведении отсутствуют признаки его действия (психотропное действие спускается быстрее, чем концентрация диазепама) [Grundstrom R. et al., 1978]. Кроме того, в этом случае вероятнее было ожидать абстинентную реакцию II типа. Активация СС в периоде отмены может трактоваться как адаптивная реакция. Природа поддержания «наркотического гомеостаза» пока неясна, но возможно участие пептидергических процессов. Так, у крысы 37 в 3 опытах налоксон устранял абстинентную реакцию I типа на 2—5-е сутки отмены. Две формы абстинентной реакции, как было указано выше, выявляются как фазы процесса при более длительной интоксикации умеренными дозами морфина. Можно полагать, что после сравнительно короткой, но интенсивной фармакологической нагрузки эта фазность проявляется в виде разделения популяции животных по двум формам реагирования. Отражением состояния зависимости от диазепама является также феномен «сенсibilизации» к его эффекту в течение 1 нед после отмены препарата. Возможно, что в основе этого эффекта лежит увеличение связывания диазепама рецепторами на 3—7-е сутки абстинентного периода [Overstreet D., Yamamura H., 1979].

Барбитураты. Первые сообщения о злоупотреблении барбитуратами появились через 1 год после их внедрения в практику. Влияние барбитуратов на эмоциональные реакции человека хорошо известно и подробно описано [Телешевская М. Э., 1969; Пятницкая И. Н., 1975]. Дневной прием или прием с установкой на переживание эйфории вызывают психическое оживление, расторможенность, веселость, самодовольство, благодушие. При этом могут возникать и эмоциональная неустойчивость, негативизм, агрессивные тенденции. Специфичность такого состояния неотчетлива и результаты субъективной оценки сходны с действием алкоголя [Okamoto M., 1978]. Вслед за стадией эйфории следует соп. Барбитуровые наркомании имеют весьма злокачественное течение по своему социально-дезадаптирующему влиянию и биологическим последствиям [Пятницкая И. Н., 1975].

В дальнейшем...
пых влияний...
реакции...
полностью...
влияние...
при внутр...
зальных...
заднелатераль...
[Olds M. E., Caldwell M. J., 1977].
gent J., Olds J. 1977].
СС с нефиксированным...
серия стимулов...
12 мг/кг) увеличивает...
поталмуса и среднего...
(1977) отметили, что...
мало влиял на ЧСР...
горья. Как показали...
этаминал-натрий в дозах 1—...
с позитивных, так и с амб...
чем было показано, что анал...
ны и фенобарбиталу: в дозах...
но снижает порог СС и уве...
дозе (20 мг/кг) только у...
гипоталамуса [Буров Ю. В.,...
же препарат в дозе 70 мг...
время СС преоптически...
1976]. Тем не менее S. Wa...
щают о торможении пенто...
среднего мозга.
На рис. 36 представлено...
тером влияния этаминал-натрия...
введении. Наиболее выражено...
отмечалось после введения...
меньшей дозе эффект был...
Увеличение дозы эффе...
ни активации РСС, тем не м...
шим, несмотря на явную...
атаксию, миорелаксацию...
Динамика действия препара...
в опыте с комбинированной...
случае использовали микро...
дать 1,5—2 мг/кг расторо...
стель» позволило сочетать...
поддержание. При исполь...

В большинстве экспериментальных работ, посвященных влиянию барбитуратов на эмоционально-позитивные реакции экспериментальных животных, которые были выполнены до наших исследований, отмечалось угнетающее влияние барбитуратов на РСС. Пентобарбитал (15 мг/кг при внутривенном введении) уменьшал ЧСР при СС базальных отделов переднего мозга [Mogenson G. I., 1964] заднелатерального подбугорья (при дозе 10 мг/кг) [Olds M. E., Cardner M., 1973] и перегородки [St-Laurent J., Olds J., 1967]. L. Stein (1962), используя режим СС с нефиксированной длительностью подкрепляющей серии стимулов, обнаружил, что пентобарбитал (7—10 мг/кг) увеличивает длительность нажатий при СС гипоталамуса и среднего мозга. J. St-Laurent и J. Olds (1967) отметили, что даже в дозе 15 мг/кг пентобарбитал мало влиял на ЧСР вентромедиальных отделов подбугорья. Как показали проведенные нами исследования, этаминал-натрий в дозах 1—5 мг/кг активизирует СС как с позитивных, так и с амбивалентных точек. В последующем было показано, что аналогичные эффекты свойственны и фенобарбиталу: в дозах 5—10 мг/кг он незначительно снижает порог СС и увеличивает ЧСР, а в большой дозе (20 мг/кг) только увеличивает ЧСР латерального гипоталамуса [Буров Ю. В., Борисенко С. А., 1976]. Этот же препарат в дозе 70 мг/кг увеличивает ЧСР и общее время СС преоптической зоны [Olds M. E., Cardner M., 1976]. Тем не менее S. Watanabe и соавт. (1975) сообщают о торможении пентобарбиталом СС покрышки среднего мозга.

На рис. 36 представлена связь между дозой и характером влияния этаминал-натрия на РСС при однократном введении. Наиболее выраженное облегчающее действие отмечалось после введения препарата в дозе 3 мг/кг, в меньшей дозе эффект был непостоянен (см. рис. 36, Б). Увеличение дозы хотя и приводило к уменьшению степени активации РСС, тем не менее не давало прогрессирующего угнетения оперантной реакции, как в случае с морфином, несмотря на явные нейротоксические нарушения (атаксию, миорелаксацию, дискоординацию движений). Динамика действия препарата отчетливо прослеживается в опыте с комбинированной РСС и РВС (рис. 37). В этом случае использовали микроинъекторы, позволяющие вводить 1,5—2 мкл раствора за 0,1—0,2 с. Такое «быстродействие» позволило сочетать «электрическое» и «химическое» подкрепление. При использовании больших доз на одну

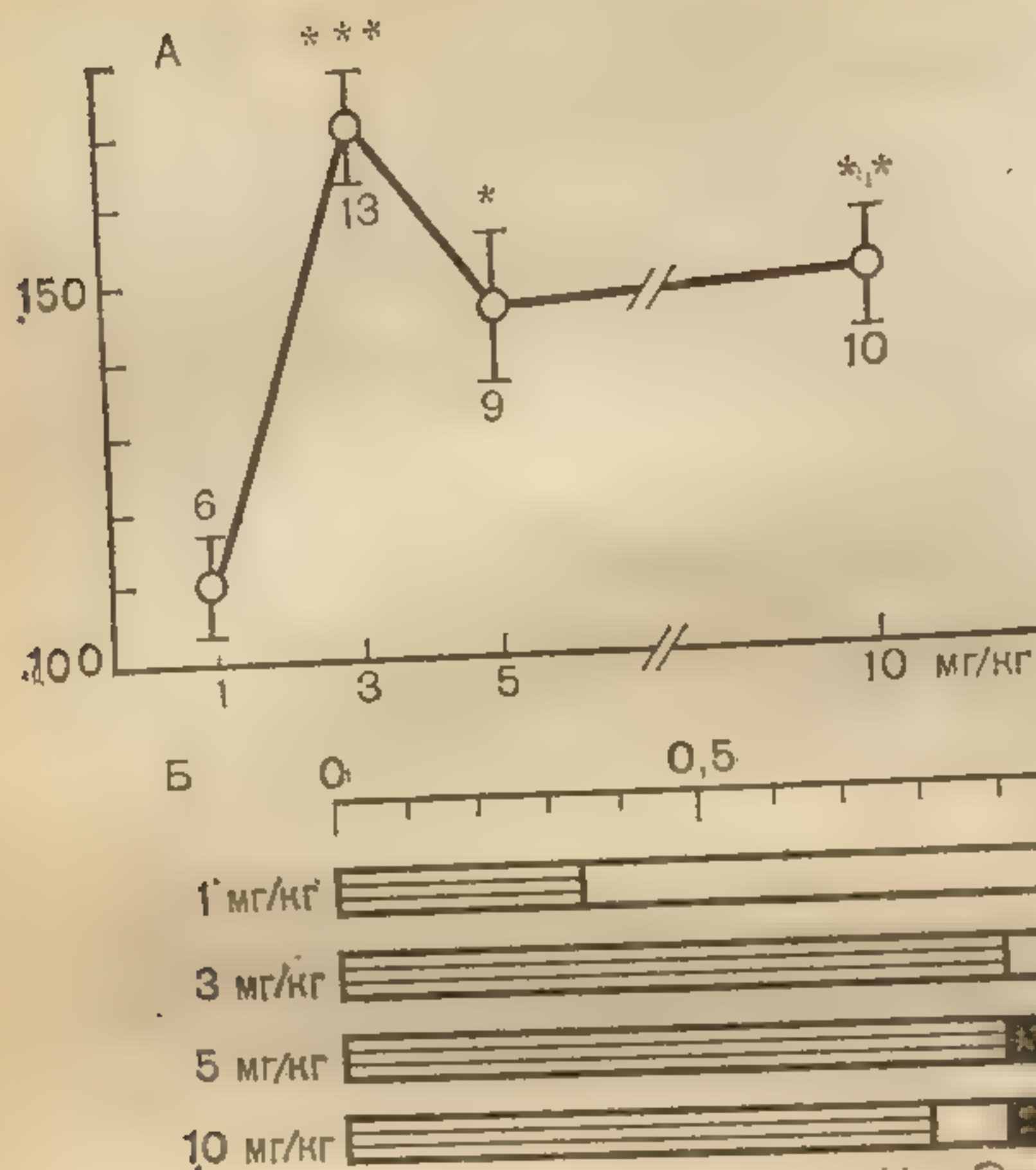


Рис. 36. Зависимость доза — эффект в действии этаминал-натрия на реакцию самостимуляции.

А — число самораздражений в процентах к контролю (100%); Б — распределение вариантов изменения РСС при введении различных доз препарата. Заштрихованная часть — облегчение реакции; светлая — отсутствие достоверного влияния; темная — подавление реакции самораздражения.

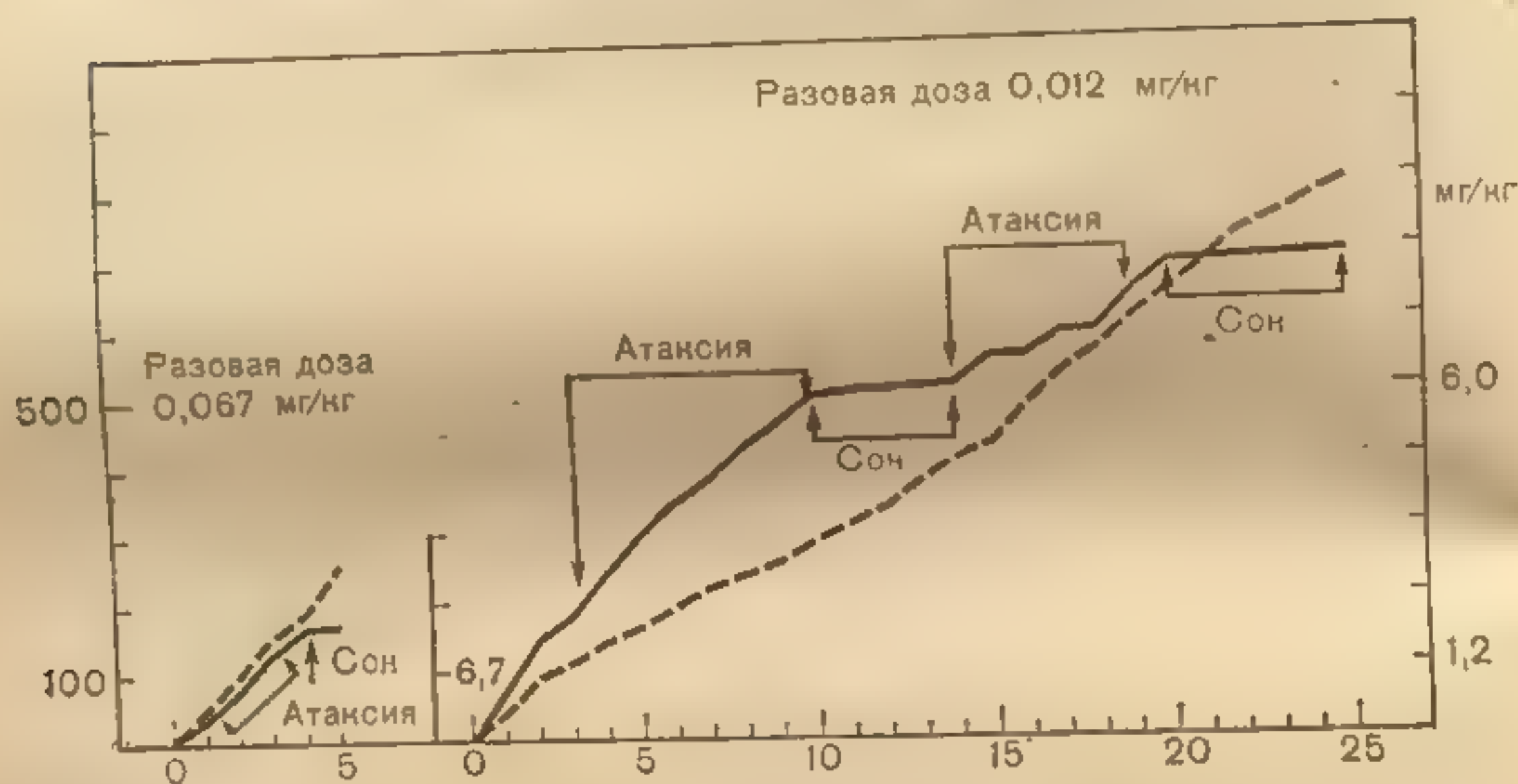


Рис. 37. РСС в сочетании с РВС этаминал-натрия.

По оси ординат — общее число самораздражений за опыт (левая ось) и суммарная доза этаминал-натрия (правая ось). По оси абсцисс — время опыта, минуты; штриховая линия — контрольная РСС; сплошная линия — СС в сочетании с РВС. Разовые дозы препарата и поведенческие сдвиги отмечены на рисунке. Объяснения в тексте.

инъекцию (0,067 мг/кг) картина «опьянения» развивалась через 1—2 мин и к 4-й минуте животное засыпало. Уменьшение разовой дозы до 0,012 мг/кг позволило развернуть эффект этаминал-натрия во времени и выявить фазность его действия. Так, первые минуты (суммарная доза до

Рис. 38. РСС при хроническом введении 10 и 12.

Кривые — изменение числа самораздражений; столбчатая — фазность действия; светлая — отсутствие абстиненции и контроля показаны в рисунке; темная — РСС после введения

3 мг/кг) реакция проходит тем развивается картина шистыми движениями. В 10-й минуте (суммарная доза 0,12 мг/кг) реакция сопливым и, несмотря на реакцию, самораздражения

На рис. 38 показаны результаты введения внутривенных инъекций в течение 3 и 5 мг/кг (5 мг/кг) активизирующей дозы, тогда же в 10-й минуте (суммарная доза 0,12 мг/кг) соплевыми реакциями

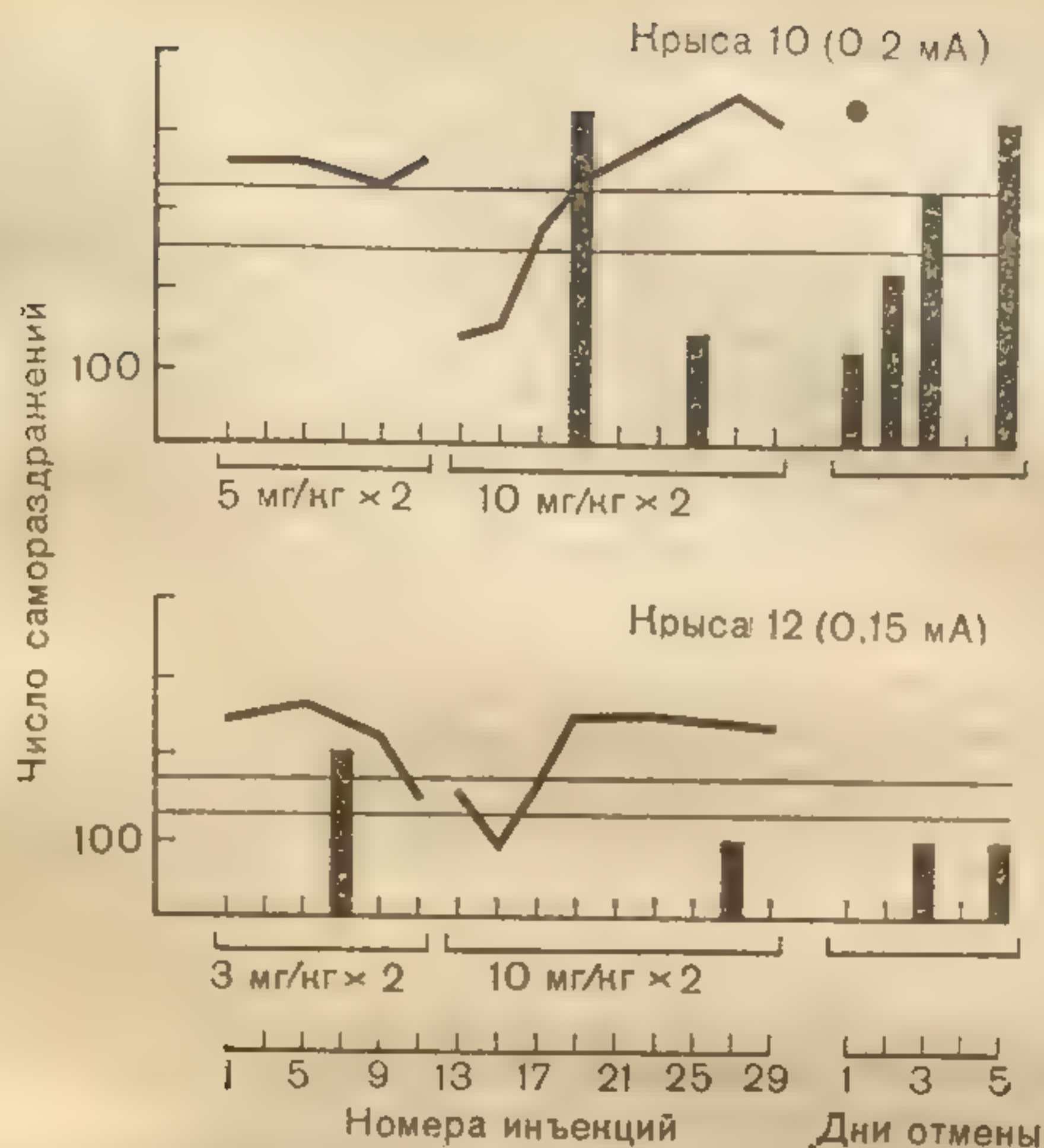


Рис. 38. РСС при хроническом введении этаминал-натрия у крыс 10 и 12.

Кривые — изменение числа самораздражений после инъекций этаминал-натрия; столбики — число самораздражений в абстинентном периоде («суточные абстиненции и отмена препарата»). Доверительные границы контроля показаны горизонтальными линиями. Темный кружок на верхнем графике — РСС после внутримозговой инъекции препарата.

3 мг/кг) реакция проходит активнее, чем в контроле, затем развивается картина «опьянения» с атаксией, размашистыми движениями, но на фоне активации РСС. На 10-й минуте (суммарная доза 6 мг/кг) животное становится сонливым и, несмотря на еще одну вспышку оперантной реакции, самораздражение мозга прекращается.

На рис. 38 показано изменение РСС в процессе субхронической нагрузки в течение 2 нед у 2 крыс. Препарат вводили внутривентриально 2 раза в день в 10 и 18 ч в разовых дозах 3 и 5 мг/кг в течение 6 дней (1—12-я инъекция) и в последующем в разовой дозе 10 мг/кг (13—30-я инъекция). В течение 1-й недели инъекций у крысы 10 (5 мг/кг) активирующий эффект сохранялся на стационарном уровне, тогда как у крысы 12 (3 мг/кг) не отмечено облегчения СС после 11-й инъекции. Увеличение доз (до 10 мг/кг в сутки) сопровождалось торможением эмоционально-позитивных реакций в течение 3 сут параллельно с явлениями выраженной седации и нарушений двигательной

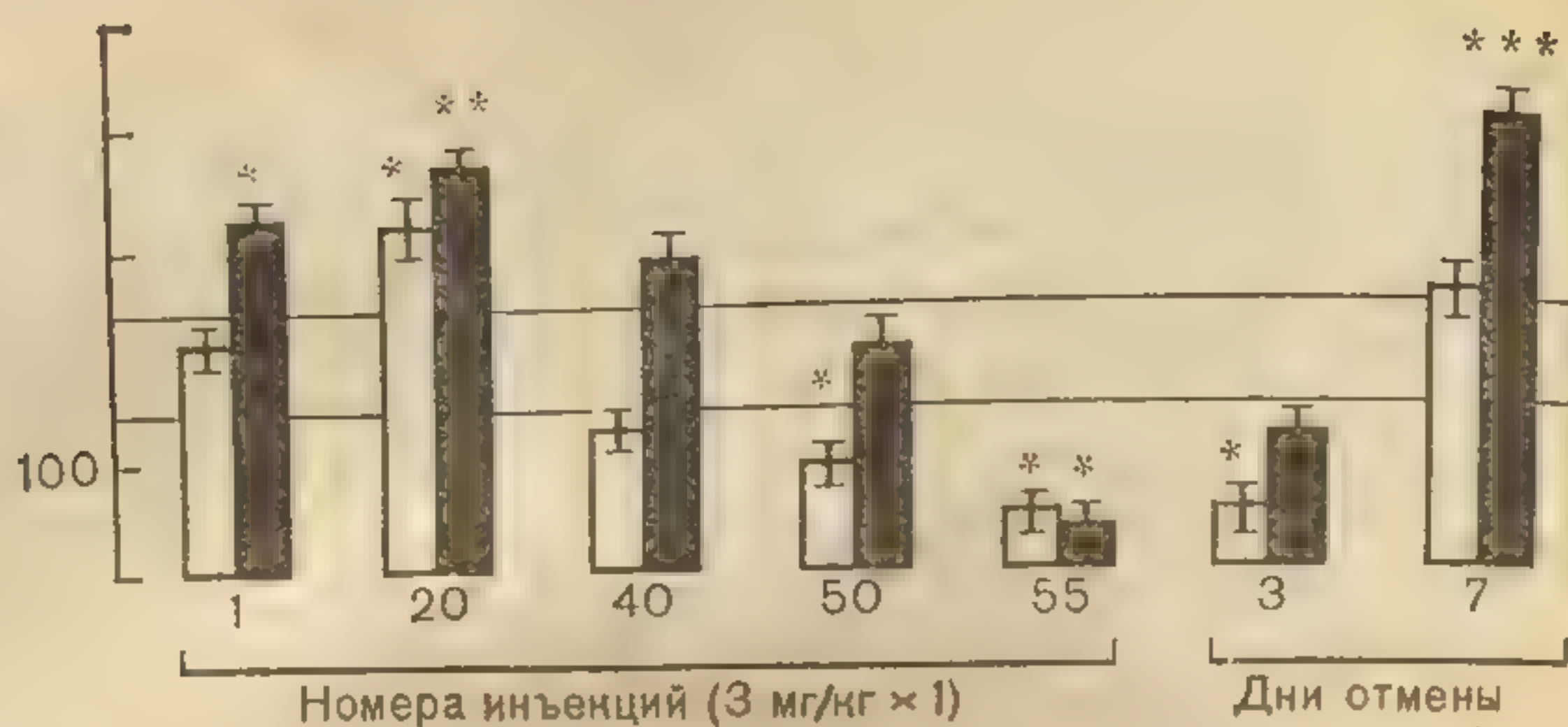


Рис. 39. Изменение числа самораздражений группы крыс, получавших ежедневные инъекции этимпнал-натрия в дозе 3 мг/кг в течение 55 сут.

По оси ординат — число самораздражений до инъекции (светлые столбики) и после инъекции (темные столбики). Горизонтальные линии — доверительные границы контроля. Звездочками обозначены достоверные изменения при $p < 0,05$; $p < 0,02$; $p < 0,01$ соответственно.

координации. Однако на 4-й день развивалась толерантность к тормозящему оперантную реакцию эффекту препарата и РСС вновь протекала на уровне выше контрольного. В абстинентном периоде (после отмены вечерней инъекции и после прекращения курса инъекций) наблюдалось два вида изменений: активация и торможение РСС. Увеличение ЧСР предшествовало во времени депрессии СС при отмене препарата, а у крысы 10 развивалось на 5-е сутки после отмены и начального подавления РСС. У обеих крыс СС угнеталась после отмены этаминал-натрия, и этот эффект выявлялся уже во время курса инъекций при пропуске вечерней дозы. Интересно, что внутримозговое введение в абстинентном периоде через электрод-канюлю в дозе 50 мкг в объеме 2 мкл вызвало через 5—8 мин активацию РСС до уровня, предшествующего отмене наркотика (см. рис. 38).

Группе крыс проводили длительный (в течение 2 мес, всего 55 внутрибрюшинных инъекций) курс введения этаминал-натрия в дозе 3 мг/кг 1 раз в сутки. РСС исследовали через 30—40 мин после инъекции. На рис. 39 представлены данные о выраженности РСС в разные периоды эксперимента. В силу низкого уровня суточных доз в опыте динамику изменения функции эмоционально-позитивных систем удалось развернуть во времени. Так, месячное введение барбитурата привело к развитию относительной, а к 50-му дню и абсолютной толерантности к активирующему РСС действию препарата. Более того, к концу 2-месяч-

ного уровня выработки ЧСР даже до отмены препарата — начальной активации следующей депрессии (рис. 39). Видно, что смена эмоционально-позитивной активности РСС, чем в начале.

Таким образом, в дозах 3 мг/кг оказывал активирующее действие выраженное в дозе 3 мг/кг. В ла на фоне ярких поведенческих (атаксия, мнорелаксация, беганий). В дозе 3 мг/кг эти симптомы были выражены в неодинаковой степени, однако признаки депрессии проявлялись увеличением дисметричных движений при «ночь эффекта препарата от сочетания РСС и РВС. Влияние этаминал-натрия к его облучается толерантность, при разовой и суточной дозах (таблица) в течение 9 дней. При отчетливой толерантности к этаминал-натрию 30—90 мин после внутримышечного введения этиминал-натрия в течение 2—3 дней (см. таблица) эффект при введении 12 дней регулярных введений для уменьшения нарушений «стержень» у мышей [Клыгушкин, 1970]. Так называемой поведенческой «метаболической» мы продолжительности эффекта «наша» в наших опытах толерантность к угнетению СС при

II Заказ № 1077

ного периода введений этаминал-натрий не «возвращал» ЧСР даже до контрольного уровня. «Абстинентная» РСС (пропуск вечерней инъекции) претерпевала двухфазные изменения — начальную активацию (реакция I типа) с последующей депрессией (реакция II типа). На рис. 39 также видно, что отмена этаминал-натрия приводила к торможению эмоционально-позитивных реакций, однако через 1 нед после отмены препарат вызывал даже более сильную активацию РСС, чем в начале эксперимента («сенсibilизация»).

Таким образом, в дозах 3—10 мг/кг этаминал-натрий оказывал активирующее действие на РСС, максимально выраженное в дозе 3 мг/кг. В больших дозах РСС протекала на фоне ярких поведенческих признаков «опьянения» (атаксия, миорелаксация, некоординированность движений). В дозе 3 мг/кг эти симптомы у разных животных были выражены в неодинаковой степени, а иногда отсутствовали, однако признаки депримирующего действия вещества проявлялись увеличением числа длительных нажатий, дизметричных движений при «работе» с педалью. Двухфазность эффекта препарата отчетливо выступала в опытах с сочетанием РСС и РВС. В процессе хронического введения этаминал-натрия к его облегчающему действию на РСС развивается толерантность, наступление которой зависит от разовой и суточной доз (табл. 16). Максимальные дозы, которые при этом вводились, были 10 мг/кг (20 мг/кг в сутки) в течение 9 дней. При этом мы не отмечали развития отчетливой толерантности по нейротоксическим симптомам (атаксия, дискоординация), во всяком случае в течение 30—90 мин после внутрибрюшинной инъекции, однако угнетающее влияние этаминал-натрия на РСС исчезало в течение 2—3 дней (см. табл. 15). Известно, что гипнотический эффект при введении препарата исчезает через 11—12 дней регулярных введений [Сергеев П. В. и др., 1976]; для уменьшения нарушений координации в тесте «вращающегося стержня» требуется 5 инъекций фенобарбитала (120 мг/кг) у мышей [Клыгуль Т. А., 1976]. Эти различия сроков могут быть обусловлены более быстрым развитием так называемой поведенческой толерантности по сравнению с «метаболической». Мы не определяли длительность атаксического действия этаминал-натрия; возможно, что продолжительность эффекта по ходу опыта уменьшалась, однако в наших опытах несомненно более быстрое развитие «поведенческой» толерантности. Так, нечувствительность к угнетению СС при суточных дозах этаминал-нат-

Таблица 18

Динамика развития толерантности к облегчающему действию психодепрессантов на РСС

Вещество	Путь введения	Суточная доза	Тест-доза	Толерантность		Срок наблюдения, сут
				наличие	срок возникновения, сут	
Этанол, мл/кг	Энтеральный	4—12	1	—		11—12
» »	То же	4—5	1	+	30	
» »	Внутривенный	4—8	1	+	7 (относительная толерантность)	
Диазепам, мг/кг	Подкожный	10—20	1	—		10
Этаминал-натрий, мг/кг	Внутрибрюшинный	6	3	+	6	
То же	То же	3	3	+	40—50	
» »	» »	10	5	—		6
» »	» »	20	10	—		9

рия 20 мг/кг и даже извращение его действия развивались в течение 2—3 дней, несмотря на ту же выраженность нейротоксических симптомов.

Т. А. Клыгуль (1976) отметила у крыс ослабление «антиконфликтного» действия фенobarбитала (80 мг/кг внутрь) после 12-дневного введения. Мы наблюдали ослабление «эйфоризирующего» эффекта этаминал-натрия (3 мг/кг) через 40—50 дней регулярных введений и даже в более короткие сроки (6 дней) при повторении этой же дозы в вечернее время. Однако большие дозы (5—10 мг/кг) сохраняли свой эффект без уменьшения в пределах 6—9 дней наблюдения. Интересно, что на фоне длительного введения развивается не только толерантность, но и неспособность препарата восстанавливать абстинентное угнетение до контрольного уровня.

При «суточных» абстиненциях в течение курса инъекций этаминал-натрия отмечались оба типа абстинентной реакции СС. Сроки их определялись степенью интоксикации. Так, реакция I типа наблюдалась через 3—4 дня при суточных дозах 6—20 мг/кг и через 20 дней при введении препарата в дозе 3 мг/кг в сутки, а реакция

Суточная доза	Число дней	Наличие	Среднее значение
4-12	1	-	
4-5	1	+	
4-8	1	+	30
		+	(относительная толерантность)
-20	1	-	
6	3	+	6
3	3	+	40-50
10	5	-	
20	10	-	

о действия развивалось ту же выраженно.

а у крыс ослаблен барбитала (80 мг, кг). Мы наблюдали ослабления этиминал-натрия при повторении этой дозе (5-10 мг) без уменьшения в пре-тересно, что на фоне парата восстанавливался полного уровня.

оба типа абстинентной псы степень интоксика-юдалась через 3-4 дня и через 20 дней при г/кг в сутки, а реакция

II типа развивалась соответственно через 1 нед и 45—50 дней. Отмена препарата во всех опытах сопровождалась угнетением эмоционально-позитивных реакций. Следовательно, темпы эволюции абстинентных реакций пропорциональны дозе и характеризуют степень зависимости от барбитуратов. При введении малой дозы переход к реакции II типа соответствовал развитию толерантности к облегчающему СС действию препарата, при больших дозах эта закономерность маскировалась. Таким образом, если в начальном периоде интоксикации наркотик поддерживает повышенный тонус эмоционально-позитивных систем, то постепенно без наркотика этот тонус снижается и та же доза восстанавливает его до обычного уровня; однако постепенно эта способность снижается, для ее достижения (т. е. нормализации, а не гиперфункции) требуются большие дозы, а далее даже большие дозы не активируют РСС. Эта фазность весьма напоминает клиническую динамику психотропного эффекта наркотиков при эволюции наркоманий [Пятницкая И. Н., 1975].

Таким образом, у трех исследованных психодепрессантов имеются общие черты в действии на эмоционально-позитивные системы в процессе хронической интоксикации: двухфазный характер действия на РСС в зависимости от дозы с облегчением и последующим снижением степени облегчающего действия или угнетением СС, сравнительно быстрое развитие толерантности к угнетающему действию на РСС (см. табл. 15), замедленное развитие толерантности к облегчающему действию малых доз психодепрессантов на РСС (см. табл. 16), формирование абстинентных реакций I или II типа в зависимости от срока и интенсивности лекарственного воздействия.

Какова природа данного стимулирующего эффекта психодепрессантов? Известны двигательные возбуждающие эффекты этанола, барбитуратов, возбуждающие эффекты бензодиазепинов по суммационной способности ЦНС, локомоторному активирующему действию, усилению пищевой реакции. С позиций нейрофизиологии полученные нами данные свидетельствуют в пользу дезингибирующей природы активации эмоционально-позитивных систем. Литературные данные указывают на первично-депримирующее действие психодепрессантов на нейрональные функции. Известно, что неравномерное или несинхронное торможение функциональных систем мозга может приводить к временному высвобождению их из-под тормозного контроля. Это проявляется на ЭЭГ барбиту-

рового сна и в поведении животных из-за инициального торможения ромбэнцефалических дезактивирующих механизмов, снятия исходящего тормозного лимбического контроля бензодиазепинами [Schallek W., Schlosser W., 1979]. феномене диссоциации эмоционального состояния и эмоционального выражения на фоне действия психолептиков [Вальдман А. В. и др., 1976], «антиaversивном» эффекте бензодиазепинов [Graeff F. G., 1984]. Вторичный, связанный со снижением процессов внутреннего торможения, возбуждающий эффект алкоголя известен из классических работ школы И. П. Павлова [Завадский И. В., 1908; Инкифоровский П. М., 1910]. Таким образом, «стимулирующий» эффект, сочетающийся с явлениями угнетения ЦНС по критерию психомоторной координации, может рассматриваться как результат функциональной дезинтеграции активирующих и тормозных систем мозга.

Вместе с тем данные об облегчающем СС эффекте бензодиазепинов не только с амбивалентных, но и с «чисто» позитивных точек, возможность активации СС при непосредственной микроинъекции этанола через канюлю-электрод, способность ГАМК-агонистов облегчать СС при введении в определенные зоны мозга, данные о прямом влиянии этанола на опиатные рецепторы заставляют провести аналогию с представлениями о механизме подкрепляющего эффекта опиатов. Возможно, в будущем удастся выделить локальные области мозга, связанные с реализацией основных фармакологических свойств психодепрессантов, а их системный эффект рассматривать как сумму действий, в которых эмоционально-позитивная активация является одной из составляющих, замаскированной другими фармакологическими эффектами.

Различие в сроках формирования толерантности к угнетающим и возбуждающим эффектам известно. Уже отмечалось быстрое развитие толерантности к миорелаксантному и седативному эффектам бензодиазепинов, но не к вызываемой ими локомоторной активации, усилению пищевого поведения, анксиолитического действия. Применительно к бензодиазепинам диссоциация угнетающих и возбуждающих эффектов на СС может быть обусловлена различием в типе рецепторов, ответственных за психотропный и нейротоксический эффекты [Babbini M. et al., 1979; Lipra A. et al., 1979] и биотрансформацией бензодиазепинов, приводящей в процессе хронического введения к образованию метаболитов с меньшими депримирующими свойствами [Клыгуль Т. А., 1976]. Имею-

щиеся литературные сведения не дают основания для гипотез о механизме диссоциации возбуждающего и угнетающего эффектов этанола и этиминала. Для этих веществ не имеется специфических рецепторов в мозге, поэтому демаскирующее действие развивающейся толерантности к угнетению РСС следует трактовать как отражение формирующейся адаптивной реакции на введение агента, депримирующего первичные функции. Общие для этанола и этиминал-натрия биохимические основы этого эффекта, хотя бы частично, состоят в активации КХА-энергетических систем мозга [Анохина И. П. и др., 1979].

Повторное введение психодепрессантов приводит к формированию абстинентных реакций, которые являются чувствительными индикаторами состояния зависимости. Выше отмечалось, что «абстинентная активация» не может быть феноменом «отдачи» или следствием действия остаточной дозы вещества, а может рассматриваться как физиологическая адаптация реакции, в генезе которой возможно участие пептидергических процессов и изменение чувствительности нейромедиаторных систем (судя по «сенсбилизации» к эффекту диазепама и этиминал-натрия).

Фармакологическая модуляция эмоционально-позитивного эффекта психодепрессантов

Способность психодепрессантов, подобно опиатам, усиливать эмоционально-позитивные реакции, вызванные электрической стимуляцией мозга, побуждает ставить вопрос о возможных общих звеньях в механизме их тимотропного действия. В первую очередь представляет интерес участие опиатных рецепторов в реализации активирующего влияния психодепрессантов на систему «награды». В специальной серии опытов мы исследовали влияние блокады опиатных рецепторов палоксоном на эмоционально-позитивный эффект психодепрессантов. Препараты вводили в заранее оттестированных дозах, облегчающих СС, и их эффект определяли через временные интервалы, обеспечивающие сохранение активации РСС на достаточно стабильном уровне. Эти дозы и временные интервалы составляли: для диазепама 1 мг/кг и 20—30 мин; для этиминал-натрия — 3 мг/кг и 20—30 мин; для этанола — 1 мг/кг и 30 мин. Все препараты вводили внутривенно, диазепам в части опытов также под-

кожно. Налоксон вводили подкожно в дозе 5 мг/кг на фоне действия исследованных препаратов, и его эффект определяли через 20—30 мин. В части опытов налоксон вводили за 10 мин до инъекции исследованного вещества. Во всех случаях эффект налоксона сравнивали с аналогичным опытом (инъекция растворителя).

Влияние блокады опиатных рецепторов на эффект этанола исследовали в опытах на 9 крысах. Налоксон вводили предварительно или на фоне действия тест-дозы этанола. В контроле у данной группы животных этанол вызывал активацию РСС до $127,8 \pm 7,1\%$. Налоксон предупреждал или подавлял эффект этанола, и по сравнению с контролем реакция составила $96,5 \pm 6,9\%$ ($p < 0,02$). Следует отметить, что у 3 крыс уменьшения активирующего действия не отмечали. Оказалось, что это были животные с высокой исходной частотой СС, а при корреляционном анализе была выявлена обратная связь между исходной величиной СС и выраженностью антагонистического эффекта налоксона ($r = -0,7$; $p = 0,025$), а также обратная корреляция между степенью активирующего действия этанола и выраженностью антагонистического эффекта налоксона ($r = -0,99$; $p < 0,001$). Уменьшение интенсивности ЭС мозга и связанное с ним снижение ЧСР, проведенное в дополнительных опытах у 2 налоксон-резистентных животных, приводило к появлению антагонистического эффекта блока опиатных рецепторов в отношении алкогольной активации эмоционально-позитивных реакций.

Через 20—30 мин после введения диазепама происходило отчетливое увеличение числа СС (табл. 17). При этом отмечалась отрицательная корреляция ($r = -0,9$;

Таблица 17

Изменение количества самораздражений при действии психодепрессантов и их комбинаций с налоксоном

Вещество	Число животных	Изменение числа самораздражений в процентах от контроля (100%) при введении препаратов на фоне	
		растворителя	налоксона
Диазепам, 1 мг/кг	9	$207,4 \pm 23,5$	$158,6 \pm 15,6^*$
Этаминал-натрий, 3 мг/кг	10	$186,0 \pm 8,1$	$146,9 \pm 11,1^*$
Этанол, 1 мл/кг	9	$127,8 \pm 7,1$	$96,5 \pm 6,9^*$

* $p < 0,05$ (парный критерий Вилкоксона).

$p = 0,001$) между степенью активации и дозой налоксона (см. табл. 1). Значимых различий по характеру действия при $p < 0,05$ между 2 налоксон-неоказывающего действие было на $57,3 \pm 14,5\%$ у одной резистентной к диазепаму, а у другой — степени по сравнению от контроля). При активизирующего действия налоксона на СС не $= -0,5$; $p > 0,05$). Влияния налоксона хроническим введением влияния получали ЧСР₁₊₂ — число само

Показатели влияния на диазепам в разные пер

Сочетания пре

Изотонический раствор ИР + налоксон Диазепам + ИР Диазепам + налоксон

ИР + ИР ИР + налоксон

Диазепам + ИР Диазепам + налоксон

Примечание. в объеме 0,1 мл на 100 (1) — проба проб в инъекциях; (2) — проб Вилкоксона и Стьюден

Посл

$p=0,001$) между исходным числом самораздражений и степенью активирующего эффекта диазепама. Под действием налоксона облегчающее влияние диазепама уменьшалось (см. табл. 17). При сравнении парных выборок, данных по эффекту налоксона и растворителя антагонизирующий характер действия налоксона оказался достоверным при $p<0,05$. Следует отметить, что из 9 крыс у 2 налоксон не оказывал эффекта, а у 7 животных облегчающее действие диазепама при добавлении налоксона было на $57,3\pm14,5\%$ меньше ($p<0,01$). Интересно, что у одной резистентной крысы не было активации СС на диазепам, а у другой эффект проявлялся в наименьшей степени по сравнению с другими животными ($132-142\%$ от контроля). При сопоставлении степени уменьшения активирующего действия диазепама с влиянием самого налоксона на СС не было достоверной корреляции ($r=-0,5$; $p>0,05$). В табл. 18 представлены показатели влияния налоксона в разные периоды эксперимента с хроническим введением транквилизатора. Показатель влияния получали по формуле: $ЧСР_{1+2}/ЧСР_1$, где $ЧСР_{1+2}$ — число самораздражений после введения второго

Таблица 18

Показатели влияния налоксона на активирующий СС эффект диазепама в разные периоды эксперимента

Сочетания препаратов	Показатель влияния
До курса инъекций диазепама	
Изотонический раствор (ИР) + ИР	$1,00\pm0,03$
ИР + налоксон	$0,95\pm0,09$
Диазепам + ИР	$0,99\pm0,03$
Диазепам + налоксон	$0,84\pm0,06^*$
После курса инъекций диазепама	
ИР + ИР	$1,02\pm0,02$
ИР + налоксон	$1,02\pm0,16$ (1)
Диазепам + ИР	$0,90\pm0,06$ (2)
Диазепам + налоксон	$0,99\pm0,04$
	$0,50\pm0,16^*$

Примечание. Изотонический раствор хлорида натрия вводили в объеме 0,1 мл на 100 г массы тела, диазепам в дозе 1 мг/кг, налоксон — 5 мг/кг.

(1) — проба проведена в период суточной абстиненции перед 9-й инъекцией; (2) — проба в период отмены (5—7-й день).

* Статистически достоверные изменения при $p<0,05$ по критериям Вилкоксона и Стьюдента.

препарата (налоксон или растворитель) на фоне первого; ЧСР₁ — то же после введения первого вещества (растворитель или диазепам). Из таблицы видно, что фактически наблюдалось только два достоверных сдвига: снижение эффекта диазепама налоксоном в контрольном периоде опыта и после курса инъекций, причем в последнем случае действие препарата было выражено сильнее ($p < 0,05$).

При первом сочетании налоксона с тест-дозой диазепама эффект последнего снижался до 0,66—0,81 у крыс, реагировавших активацией РСС, у крысы 41 диазепам вызывал незначительное угнетение СС и этот эффект извращался налоксоном (показатель 1,11). Интересные сдвиги в реакции на диазепам после блокады опиатных рецепторов произошли после курса интоксикации. У крыс 37, 38 и 39, которые по-прежнему реагировали активацией на тест-дозу диазепама, эффект налоксона заметно усилился (показатели соответственно 0,68, 0,48 и 0,14). У крысы 41, диазепам у которой углубил свой депрессивный эффект, степень этого угнетения уменьшалась, а у крысы 45, реагировавшей на тест-дозу после 10 инъекций диазепама полным угнетением РСС, налоксон вызвал не отмечавшуюся ранее у этого животного активацию оперантной реакции. Характерно, что у крысы 41, когда на 5-й день после отмены диазепама проявилась активирующая реакция на тест-дозу (182% от контроля), она была эффективно блокирована налоксоном.

Этаминал-натрий отчетливо облегчал РСС в дозе 3 мг/кг (см. табл. 17), причем корреляции степени облегчающего действия с исходным ЧСР выявлено не было ($\rho = -0,5$; $p > 0,05$). При введении налоксона перед инъекцией барбитурата активирующий эффект этаминал-натрия достоверно снижался (см. табл. 17). Однако следует отметить, что у 3 из 10 исследованных животных этого действия налоксона не выявлялось. Никакими особенностями в структуре и оперантных показателях РСС эти животные не отличались.

Таким образом, блокада опиатных рецепторов в той или иной степени уменьшала эмоционально-позитивную активацию, вызванную антидепрессантами. Кроме этого, этанол оказался способным в определенной степени снизить интенсивность синдрома лишения морфина, причем этот эффект был чувствителен к налоксону. Взаимоотношения этанола и эндогенной опиоидной системы являются предметом интенсивных исследований в последние годы [Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985]. Известно,

что налоксон может антагонизировать общеугнетающему эффекту этанола, снижать СВ этанола, уменьшать его гипотермическое действие и способность нарушать моторику [Pilotto R. et al., 1983; Hunter G. A. et al., 1984; Tamborska E. et al., 1984].

Взаимодействие этанола с опиатными рецепторами, возможно, опосредовано мембранотропностью этого вещества. Биофизическая концепция первичного фармакологического эффекта этанола становится доминирующей [Борисенко С. А., 1985; Goldstein D. B., Chin J. M., 1981; Tabakoff B. et al., 1984]. Вероятно, за счет изменения характеристик мембран этанол способен нарушать связывание рецептора с δ -лигандами [Hiller J. M. et al., 1981] и μ - и δ -лигандами [Tabakoff B., Hoffman P. L., 1983]. Ю. В. Буров и Н. Н. Ведерникова (1985) приводят данные об ингибирующем действии этанола по отношению к высокоаффинному связыванию налоксона. Приведенные данные указывают на возможность прямой реализации эффекта этанола через опиоидные рецепторы мозга.

Вместе с тем допустимо и опосредованное влияние этанола на опиоидную систему через изменение синтеза и высвобождения опиоидных пептидов. Ю. В. Буров и Н. Н. Ведерникова (1985) указывают, что у крыс-«алкоголиков» имеется дефицит пептидов, связанных с положительно-подкрепляющими свойствами и избыток пептидов-дисфоригенов, а алкоголь способен устранять эту диспропорцию. Возможности эксперимента пока не могут дать полностью определенного ответа на вопрос о реальности высвобождения соответствующих пептидов под влиянием этанола, но подобный механизм вполне допустим. Не исключается также опосредованная активация опиатных рецепторов за счет образования при введении в организм этанола конденсатов дофамина с альдегидами, обладающих морфиноподобными свойствами [Сытинский И. А., 1980; Davis V. E., Walsh M. J., 1970]. Наконец, не следует исключать и возможность неопиоидного взаимодействия налоксона и этанола на уровне ГАМК-ГАМК-рецепторов, поскольку алкоголь облегчает ГАМК-передачу, а налоксон проявляет ГАМК-негативное действие [Dingledine R. et al., 1978; Liljequist S., Engel J., 1982]. Аналогичный механизм может участвовать во взаимоотношениях налоксона и этиминал-натрия, который антагонизирует и другим эффектам барбитуратов [Gilbert P. E., Martin W. R., 1977; Furst Z. et al., 1977; Liljequist S., Engel J., 1982].

Исследования, выполненные в последние годы, показывают, что налоксон активно модулирует различные эффекты бензодиазепинов. Так, препарат предупреждает активацию пищевого поведения, вызываемую диазепамом [Stapleton J. M. et al., 1979; Cooper S. J., 1983]. Как и мы в экспериментах с диазепамом, S. A. Logens и S. M. Sainati (1978) наблюдали блок активирующего влияния на РСС другого представителя бензодиазепинов — хлордизепоксида. Налоксон антагонизирует не только «возбуждающим», но и угнетающим эффектам бензодиазепинов — анксиолитическому, а также противосудорожному [Breuker E. et al., 1976; Billingsley L., Kubena R., 1978; Gyllys J. A. et al., 1979]. Диазепам вызывает быструю мобилизацию энкефалинов в стриатуме и подбугорье [Duka Th. et al., 1979] и оказывает анальгетический эффект опиоидной природы [Wuster M. et al., 1980]. Наблюдавшееся нами отторжение активирующего РСС действия диазепама, как и приведенные литературные данные, могут служить указанием на то, что эффекты этого препарата, в том числе и эмоционально-позитивный, могут иметь пептидергическое звено в механизме реализации.

Антагонизм налоксона действию диазепама может обсуждаться также в рамках ГАМК-ергической концепции действия бензодиазепинов. Активирующее влияние диазепама с позиций данной теории может рассматриваться как следствие торможения ингибиторных нейрохимических систем [Przewlocki B. et al., 1979] или результат активации пресинаптических ауторецепторов ГАМК [Wachtel H., Anden N. E., 1978]. Б. В. Андреев и соавт. (1978) высказали предположение о необходимости свободного ГАМК-рецептора для проявления активирующего действия диазепама на СС. Показано также, что налоксон обладает ГАМК-негативным эффектом по ряду фармакологических показателей, включая активность отдельных нейронов и способность взаимодействовать с ГАМК-рецептором [Breuker E. et al., 1976; Dingledine R. et al., 1978]. Однако этот антагонизм проявляется только при очень высоких концентрациях и дозах налоксона. Направленные исследования взаимодействия диазепама с ГАМК-ергическими агентами (тиосемикарбазид, пикротоксин, мусцимол, бикикуллин) [Вальдман А. В., 1980] не выявили существенной роли системы ГАМК для «эйфоризирующего» действия диазепама. Этот вопрос заслуживает дальнейшей экспериментальной разработки, поскольку показано, что при микроинъекции ГАМК-по-

антивных веществ можно выявить зоны, облегчающие СС [Zarevics P., Setler P. E., 1981].

В процессе формирования зависимости эффект налоксона возрастает. В частности у крыс, реагирующих активацией на повторную тест-дозу диазепама, степень этой активации заметно снизилась в комбинации с палоксоном. Интересно, что у крыс 41 и 45 кумулятивное угнетение СС снималось налоксоном, а у крысы 45 оно даже трансформировалось в активацию, что, видимо, является следствием снижения тормозного влияния кумулятивной дозы диазепама налоксоном и в связи с этим лучшими возможностями для выполнения оперантной реакции. Антагонизм налоксона действию диазепама по седативному и антиконфликтному эффектам отмечался выше. Когда же облегчающее действие диазепама восстанавливается, то палоксон его вновь уменьшает. Факт антагонизма налоксона как облегчающему, так и тормозному эффекту диазепама на РСС означает, что оба эффекта имеют общий пусковой механизм.

Учитывая данные об антагонистическом влиянии антадренергических препаратов в отношении эмоционально-позитивной активации, вызванной опиатами и психостимуляторами, было проведено исследование эффекта сочетанного введения пирроксана, бутироксана и карбидина (в схеме опыта — антагонистов) и психодепрессантов. Антагонист вводили за 20—30 мин до агониста, в некоторых опытах — на высоте действия психодепрессанта. Выбор животных для той или иной лекарственной комбинации был случайным, но исключавшим повторение введения данного агониста более 2—3 раз с достаточно большим интервалом между введениями во избежание развития толерантности. Для обеспечения сравнимости результатов исходная величина СС находилась в диапазоне 150—250 самораздражений за опыт. При обработке данных использовали нормированные величины — изменения реакции СС в процентах (по ЧСР) от исходного уровня.

В табл. 19 представлены сводные статистические данные о влиянии на РСС комбинаций психодепрессантов и изучавшихся препаратов. Вследствие большого числа сочетаний и невозможности получения сравнимых данных на одном и том же животном результаты каждой серии экспериментов по изучению определенной лекарственной комбинации рассматривались как изолированная выборка и подвергались статистическому анализу в сравнении

Таблица 19

Изменение количества самораздражений гипоталамуса (в процентах к контролю, принятому за 100%) при действии комбинаций психодепрессантов с антиадренергическими соединениями

Фармакологический препарат	Этаминал-натрия, 3 мг/кг	Этанол, 1 мл/кг	Диазепам, 3 мг/кг
Изотонический раствор, 0,1 мл/100 г	164,6±13,7	145,0±13,0	150,2±11,4
Пирроксан, 20 мг/кг	37,0±14,1** (1)	37,6±13,6 (1)	42,6±11,6*** (1)
Бутироксан, 10 мг/кг	54,2±13,6** (1)	—	48,9±13,7*** (1)
Карбидин, 10 мг/кг	88,6±12,8**	63,0±18,0*	89,9±14,1*

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$: *** $p < 0,001$ по сравнению с эффектом изотонического раствора; (1) — достоверное изменение по сравнению с контрольным уровнем РСС.

с соответствующей независимой выборкой данных для конкретного психодепрессанта. Такой подход к постановке эксперимента и обработке данных был важен еще и потому, что он служил целям имитации реального скрининга при испытании средств для лечения зависимости. Как видно из табл. 19, наиболее выраженное антагонистическое действие активизирующему РСС эффекту пользовавшихся психодепрессантов оказали пирроксан и бутироксан. В большинстве случаев (в 50% комбинаций — достоверно) препараты даже снижают РСС ниже контрольного уровня. Карбидин оказывал меньшее, но достоверное влияние в отношении облегчающего действия на СС.

В опытах на 4 крысах исследовали изменение эмоционально-позитивных реакций, вызванных этанолом, при параллельном воздействии на ферментные системы препаратами α -метилпаратирозин, дисульфирам и FD-008. Крысы подвергались хронической алкогольной интоксикации. Дисульфирам вводили внутривенно в дозе 50 мг/кг за 2½—3 ч или внутрь 200 мг/кг за 3—3½ ч. FD-008 (дериват фузаровой кислоты, ингибитор дофамин- β -гидроксилазы) вводили энтерально в дозе 100 мг/кг за 4 ч до опыта, α -метилпаратирозин вводили по схеме, указанной выше.

В табл. 20 представлены результаты опытов. α -Метилпаратирозин устранял активизирующее действие этанола.

Таблица 20

Влияние дисульфирама и α -метилпаратипрозина
на эффекты этанола

Условия опыта	Число опытов	Число раздражений в процентах от контроля (100%)
Контроль	6	$99,6 \pm 7,1$
Этанол	4	$140,2 \pm 10,4$
α -Метилпаратипрозин + этанол	4	$99,2 \pm 6,9$
Контроль	4	$102,0 \pm 6,6$
Этанол	6	$145,3 \pm 10,7$
Дисульфирам + этанол	4	$62,3 \pm 7,6$
Абстиненция	6	$184,6 \pm 15,0$
Дисульфирам на фоне абстиненции	6	$144,5 \pm 21,7$
Дисульфирам + этанол	4	$107,8 \pm 23,5$

В контроле сочетание дисульфирама с этанолом приводило к закономерному угнетению СС ниже контрольного уровня ($p < 0,02$). При этом в поведении животного отмечалась общая депрессия, одышка, пилоэрекция, энцефалзм. В абстинентном периоде ЧСС было значительно выше контроля (абстинентная реакция I типа). На этом фоне дисульфирам вызывал уменьшение степени абстинентной активации ($p = 0,01$). Введение этанола на фоне дисульфирама приводило к дальнейшему снижению ЧСР. Большая ошибка средней соответствует разбросу индивидуальных данных, имевшему определенную закономерность. Так, при РСС с меньшей исходной ЧСР и меньшей интенсивностью ЭС число самораздражений падало до 43—53% от контрольного на фоне отмеченных выше симптомов в общем поведении. При большей интенсивности ЭС ЧСР оставалось большим или на уровне контроля. Эффект этанола на фоне действия FD-008 уменьшался на $18,0 \pm 4,6\%$ ($p < 0,02$). В двух опытах введение этанола на фоне FD-008 производилось по окончании часового сеанса СС. В этом случае активирующего влияния алкоголя на СС не выявлялось, а выраженность абстинентной реакции I типа также снижалась.

Таким образом, проведенные нами опыты показали, что в механизме эмоционально-позитивной активации, вызываемой этанолом, существенное значение имеет мобилизация КХА-ергических процессов. Это подтверждается и наблюдениями о том, что нарушение синтеза КХА уменьшает стимулирующее действие и эйфорию после

пр приема этанола человеком [Ahlenius S. et al., 1973]. Такого же рода воздействия снижают предпочтение алкоголя крысами, стимуляцию локомоторной активности грызунов [Myers R. D., Veale W. L., 1968; Carlsson A. et al., 1974]. Этанол увеличивает активность nigrostriпной дофаминергической системы [Wajda I. J. et al., 1977], увеличивает базальное высвобождение дофамина в стриатуме и обонятельных бугорках [Holman R. B., Snape B. M., 1985]. Антиадренергические препараты в наших опытах снижали эмоционально-позитивную активацию и связанный с ней мотивационный эффект после приема алкоголя. В клинике имеются наблюдения о терапевтической эффективности исследованных препаратов при лечении алкоголизма [Иванец Н. Н. и др., 1976; Крылов С. С., 1978]. Данные об антиадренергической направленности действия исследованных «антагонистов» представляются особенно интересными в плане сопоставления с КХА-ергической концепцией патогенеза алкоголизма и наркоманий [Анохина И. П., Коган Б. М., 1975; Анохина И. П. и др., 1979]. Активация КХА-ергических процессов является центральным звеном в нейрохимическом механизме зависимости от алкоголя, барбитуратов и, возможно, других наркотиков. Антагонизм, проявляемый в отношении «эйфоризирующего» действия психодепрессантов веществами антиадренергического действия, в наших опытах может рассматриваться как дополнительный аргумент в пользу данной концепции.

Согласуются с указанными представлениями и результаты опытов по действию ферментных ингибиторов на эффект этанола. Известно, что дисульфирам в отношении этанола является веществом с двумя сторонами действия — ингибитором дофамин- β -гидроксилазы и альдегиддегидрогеназы (АлДГ). Поэтому при анализе его взаимодействия с этанолом в отношении РСС необходимо дифференцировать изменения, связанные с нарушением моноаминергических функций, и алкоголь-антабусную реакцию, обусловленную накоплением ацетальдегида. В контроле дисульфирам не только устранял активизирующее действие алкоголя, но и снижал ЧСР ниже контроля на фоне явного ухудшения общего состояния животных. На фоне абстинентной активации эффект дисульфирама проявляется соответственно меньше и торможение СС наблюдалось только при исходно менее выраженной РСС, судя по порогу и ЧСР. По данным Ю. В. Букова и С. А. Борисенко (1979), ацетальдегид (100—200 мг/кг);

подавляет РСС гипоталамуса и перегородки. На этом основании торможение РСС можно связать с образованием в организме ацетальдегида после введения алкоголя на фоне дисульфирама. Вместе с тем подавление синтеза норадреналина также приводит к уменьшению эмоционально-позитивного действия этанола. На это указывают опыты с более избирательным ингибитором дофамин- β -гидроксилазы — препаратом FD-008. Интересен факт усиления эффекта FD-008 после предоставления животным возможности непрерывной в течение 1 ч СС. Можно полагать, что причиной этого эффекта является израсходование части «функционального пула» норадреналина на фоне нарушения синтеза, компенсирующего потери. В сочетании с этими данными результаты опытов с α -метилпаратирозинном указывают на важность КХА-ергических систем в реализации активирующего эмоционально-позитивные реакции действия этанола.

Исследованные антиадренергические средства угнетают РСС, что является следствием мотивационного дефицита. Животные энергично начинают СС, однако постепенно «теряют интерес» к педали. При этом у крыс снижается ориентировочно-исследовательская активность, выявляются элементы каталепсии, что свидетельствует о более широком психодепрессивном действии. Однако аспонтанность может трактоваться и как следствие глобального торможения механизмов «награды», учитывая известные подкрепляющие свойства исследовательской реакции. Вместе с тем курсовое введение меньших доз антагонистов позволяло уменьшать степень их общеседативного действия и увеличить «оперантный выход», что было наглядно видно в серии опытов с СВ этанола. Некоторое снижение общего мотивационного уровня может быть даже полезным для терапии с целью профилактики рецидивов влечения у больных после отмены наркотика и при неустойчивом состоянии мотивационно-эмоциональных систем, развивающимся в связи с данным состоянием. Используемые модели активно отражают те психофизиологические процессы, которые лежат в основе формирования пристрастия, патологического влечения, в частности к алкоголю. Этот феномен считается определяющим в рецидивах алкоголизма и воздействие на него является важной мишенью противоалкогольной терапии [Альтшулер В. Б., 1978].

Глава 4

СИСТЕМА ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ПОДКРЕПЛЕНИЯ И ВЕЩЕСТВА С ТОКСИКОМАНИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ

Проблема фармакологической регуляции эмоционально-негативных состояний эмоционального стресса или, точнее, дистресса включает практически весь круг исследований психофармакологии эмоционального поведения, нейрофизиологические, нейрохимические, психофизиологические аспекты которого в последние годы активно разрабатываются. В связи с этим важной задачей является выявление наиболее существенной стороны центральной регуляции эмоционально-стрессорных реакций, базальных психофизиологических механизмов, составляющих основной радикал в реакции на стресс-стимулы. Анализ физиологической литературы показывает, что в этой роли может выступать система отрицательного подкрепления, система «наказания» [Delgado J. M. R. et al., 1954; Olds J., 1960; Вальдман А. В. и др., 1976; Макаренко Ю. А., 1980]. Действительно, система негативного подкрепления выполняет оцепочную функцию, определяя такие фундаментальные характеристики взаимодействия организма и среды, как отрицательную или аверсивную реакцию на внешний стимул. Стимуляция зон «наказания» вызывает биохимические и гормональные сдвиги, характерные для стресса, повышает чувствительность организма к токсическим воздействиям, ухудшает течение ряда патологических процессов [Звартау Э. Э., 1969; Макаренко Ю. А., 1973, 1980; Ротенберг В. С., Аршавский В. В., 1984]. Важность системы «наказания» в механизме эмоционального стресса определяется и известной неспецифичностью стрессовой реакции в рамках общего синдрома адаптации.

С позиций наркотического действия фармакологических средств существенно то, что многие из них (опиаты, алкоголь, барбитураты, транквилизаторы, ингалянты) уменьшают аверсивные реакции на стресс-стимулы. Хорошо известна их способность уменьшать психическую напряженность, вызывать психорелаксацию. Таким обра-

зом, эти средства изменяют оценку, отношение к аверсивным стимулам, что может играть роль положительного подкрепления, фиксирующего повторное применение наркотиков в ситуации эмоционального напряжения, а в последующем (в связи с развитием состояния зависимости) и без нее. Не случайно именно распространением хронического эмоционального напряжения объясняют рост зависимости от транквилизаторов. В связи с этим анализ действия веществ с аддиктивным потенциалом на систему «наказания» представляется весьма актуальным как для изучения механизмов стресса, так и для разработки моделей предсказания токсикоманического потенциала химических соединений.

Влияние аддиктивных средств на защитные реакции, вызванные электрической стимуляцией мозга

В серии опытов на кошках [Звартау Э. Э., 1974; Вальдман А. В. и др., 1976; Вальдман А. В., Звартау Э. Э., 1982] нами было изучено действие некоторых веществ с аддиктивным потенциалом на аффективные защитные реакции, возникающие при ЭС гипоталамуса. Применительно к обсуждаемой проблеме наибольший интерес представляют реакции тревоги — угрозы и реакция побега. Экспрессивная картина реакции угрозы существенно изменяется при применении внешних провоцирующих воздействий типа приближения постороннего предмета, заматывания, которые рассматриваются животным как угрожающие и вызывают аффективную атаку. Важно, что в зависимости от сравнительной интенсивности центральной и экстероцептивной стимуляции можно получить соответствующую эмоциональную реакцию с преимущественным преобладанием компонентов нападения или убегания. У 6 животных из 51 отмечалась реакция «пассивного» страха, при котором во время угрожающих воздействий животные съеживаются, закрывают глаза, но отказываются от борьбы, хотя весь период действия провоцирующего стимула остаются в напряженной позе с признаками выраженной вегетативной активации.

В реакции побега компонент целевой направленности прослеживается с самого начала. Поведение животного совершенно определенно направлено на поиски выхода из камеры. При открывании дверцы камеры кошка немедленно выпрыгивает из нее. При закрытой камере жи-

зотное ищет пути побега, пытается пролезть через узкое отверстие, открыть дверцу камеры, вскарабкаться на сетку потолка и др. В связи с этим любые «слабые» места камеры могут определить характер реакции побега. Если во время реакции экспериментатор каким-либо образом препятствует движению животного, то может развиваться аффективная защитная реакция с соответствующей экспрессией и агрессивностью. В некоторых случаях отмечались своеобразные реакции, которые можно обозначить как «ложный побег». Животное при этом совершает координированные перемещения по камере, наблюдаются даже вертикальные двигательные компоненты, но целенаправленных попыток покинуть камеру не отмечается.

В табл. 21 представлены в обобщенном виде данные о направленности действия исследованных веществ, вызывающих токсикоманию, на реакции защиты при ЭС гипоталамуса. К отмеченным в таблице сдвигам следует добавить изменение формы реагирования при реакциях

Таблица 21

Действие исследованных веществ на структуру защитных реакций, вызванных провоцирующим раздражением на фоне ЭС «зоны защиты» гипоталамуса кошек

Вещество	Исходный тип защитной реакции					
	агрессивный		смешанный		избегательный	
	Н	У	Н	У	Н	У
Изотонический раствор NaCl	+	—	+	+	—	+
Морфин, 5—10 мг/кг	↓	—	0, ↓	↓	—	↓
Этаминал-натрий, 3—5 мг/кг	↓	—	↑	↓	+	↓
Этанол, 0,5 г/кг	0, ↓, ↑ (1)	—	↑	↓	+	↓
Хлордиазепоксид, 3—10 мг/кг	0, ↓, ↑ (1)	—	↑	↓	+	↓
Диазепам, 1—2 мг/кг	0, ↓, ↑ (1)	—	↑	↓	+	↓
Фенамин, 1 мг/кг	↑	—	↓, ↑ (2)	↑	—	↑

Условные обозначения: Н — нападение при провоцирующем воздействии; У — убежание при провоцирующем воздействии; (+) и (—) — соответственно наличие при отсутствии признака; ↑ и ↓ — соответственно облегчающий и угнетающий эффекты препаратов; 0 — отсутствие влияния; (1) — эффект при исходно агрессивном типе защитной реакции отличается высокой индивидуальной вариабельностью; (2) — эффект зависит от исходной выраженности пассивно-оборонительных проявлений.

«пассивного страха», которое выражалось в появлении избегательных (этаминал-натрия, этанол, хлордиазепоксид, фенамин) или агрессивных (хлордиазепоксид) тенденций, а также возникновении агрессивных реакций при помехе движениям животных во время реакции побега (этаминал-натрия, хлордиазепоксид, этанол).

Как видно из табл. 21, для этаминал-натрия характерно понижение чувствительности ко всем действующим стимулам: он подавлял аффективную атаку, уменьшая оба варианта проявления страха, и повышал пороги реакции угрозы. Вместе с тем препарат видоизменял структуру избегательных реакций, активируя агрессивные или активно-избегательные элементы. Близки по характеру действия на избегательные реакции этанол и морфин, но если первый вызывал инверсию типа реагирования, то второй не приводил к этому. Фенамин облегчал агрессивные реакции и активно-избегательную форму «страха», а пассивный страх трансформировался в «активный». Хлордиазепоксид уменьшал проявления как активной, так и пассивной формы страха, инвертируя их соответственно в агрессивную, и активно-избегательную формы реагирования. Следовательно, этаминал-натрия и морфин вызывали общее понижение чувствительности к стресс-стимулам, что приводило к уменьшению реакции на них. В сочетании с данными о повышении порога экспрессивных проявлений защитных реакций это свидетельствует об общем снижении перцепции угрожающих стимулов. Для хлордиазепоксида и этанола уменьшение проявлений «страха» было в основном сопряжено со «смещением активности», трансформацией в активные формы реагирования. Фенамин активировал деятельность при «пассивной» форме страха, что может рассматриваться как биологически полезный результат, приводящий к более эффективному устранению контакта с угрожающим стимулом.

В табл. 22 представлены данные о характере изменения порогов реакции побега (ее локомоторного компонента) под действием исследованных веществ.

Видно, что средства с паркогенным потенциалом, относящиеся к группе психодепрессантов (кроме хлордиазепоксида), вызывают увеличение порога реакции побега. Фенамин, напротив, понижал интенсивность ЭС мозга, при которой появлялись локомоторные проявления побега, причем этот эффект не возрастал при 10-кратном увеличении дозы препарата. Было отмечено, что некоторые препараты могут модифицировать реакцию побега в

Исходительный	
Н	У
—	+
—	↓
+	↓
+	↓
+	↓
+	↓
—	↑

и проводящую
здесь: (+)
раств. 0 — от-
тиски: (2) —
опытных про-

Таблица 22

Изменение порогов реакции побегов при электрической стимуляции гипоталамуса под действием веществ, вызывающих зависимость от галоперидола

Вещество	Доза, мг/кг	Изменение порога, %
Этаминвал-натрий	1	$+18,3 \pm 6,7$
»	5	$+26,4 \pm 3,8^*$
»	10	$+47,0 \pm 6,2^{**}$
Этанол	500	$+20,6 \pm 4,4^*$
Морфин	5	$+16,3 \pm 5,1^*$
	10	$+24,6 \pm 3,2^{**}$
Хлордиазепоксид	10	$+2,0 \pm 4,6$
Фенамин	1	$-14,2 \pm 1,6^*$
Галоперидол	1	$+2,8 \pm 3,1$
	5	$+6,6 \pm 2,9$

* Статистически достоверно при $p < 0,05$.

** Статистически достоверно при $p < 0,001$ (критерий Стьюдента).

том случае, если применяется внешнее провоцирующее воздействие. Так, преграждение пути животному в контроле сравнительно редко приводит к активной борьбе, обычно установленное препятствие просто обходится. Однако на фоне действия этаминал-натрия, хлордиазепоксида и в некоторых случаях этанола препятствие движению провоцировало атаку с ударом лапой, шипением, кусанием, борьбой. В опытах с остальными исследованными препаратами отчетливого эффекта такого рода отмечено не было.

Как известно, стресс-реакция представляет собой единство альтернативных изменений, связанных с действием стресс-стимула, и адаптивных процессов, направленных на устранение возмущающего воздействия и восстановление нарушенного гомеостаза. Стрессовая реакция включает в себя биохимические (изменение обмена липидов, КХА и т. п.), эндокринные (секреция кортикостероидов, тиреоидов), физиологические (изменение дыхания, гемодинамики, мышечного тонуса, сенсорного поля и чувствительности) компоненты. На поведенческом уровне реакция «тревоги» может рассматриваться как основной психофизиологический эквивалент действия эмоциональных стресс-стимулов. Она создает фон, на котором принимается решение и выбирается определенный вид действий. Оценка стимула на основе видовой и индивидуальной памяти на фоне тревоги селективно облегчает развитие

генерализованных эмоциональных реакций ярости и страха с их агрессивным и избегательным эффекторным выражением. Тесная взаимосвязь между гормональными (секреция 17-оксикортикостероидов) и поведенческими компонентами электрической стимуляции гипоталамуса была показана нами ранее [Козловская М. М., Звартау Э. Э., 1974], что является аргументом в пользу единства и целостности разных проявлений эмоционального стресса.

Определение и квалификация эффекта фармакологических веществ в экспериментах с эмоционально-стрессорными факторами требуют четкого анализа физиологической сути используемых моделей и изучаемого биологического процесса. Эмоциональный стресс сам по себе не является патологическим состоянием. Этим понятием подчеркивается конкретный тип взаимодействия стимула и организма, который связан с нагрузкой на защитные резервы, мобилизацией их. Стрессор в таком положении — это фактор неблагоприятный, угрожающий, требующий напряжения защитных механизмов, направленных на устранение неблагоприятного или угрожающего воздействия. Такова функция поведенческих защитных реакций эмоционального стресса.

Естественно, что при условии невозможности устранения стрессора его длительное воздействие может приводить к нарушению адаптации, синдрому дезадаптации с его висцеральными и поведенческими проявлениями. Модель, которая была использована в наших опытах, имеет прямое отношение к состоянию эмоционального стресса. ЭС приводила к искусственной активации психофизиологической «системы тревоги», результатом чего являлась реакция в форме убегания или нападения в ответ на сравнительно слабые стресс-стимулы. Связь указанных реакций с секрецией кортикостероидных гормонов подтверждает это положение. Вместе с тем данная модель, при которой в течение опыта животное подвергалось 20—50 сериям стимуляций продолжительностью 15—30 с каждая в течение 1½—2-часового опыта, не характеризуется развитием стойких висцеро- и соматических, а также поведенческих проявлений дезадаптации, т. е. она не связана с перенапряжением защитных механизмов эмоционального стресса. Такая модель является оптимальной для выполнения фармакологической программы работы, поскольку, будучи адекватной по своей психофизиологической сути, она позволяла производить повтор-

ные измерения действия различных веществ с наркотическим потенциалом в сравнимых условиях.

Полученные нами экспериментальные данные позволяют сделать заключение, что вещества с токсикоманическим потенциалом обладают антистрессорной направленностью действия. Это выражается в уменьшении ретропульсивных, пассивно-оборонительных реакций на угрожающие стимулы в условиях активации «системы тревоги», инверсии типа реагирования на стресс-стимулы (амбивалентного в монополярный, «пассивного» страха в «активный» или агрессию), в увеличении стенических компонентов поведенческих реакций. Следовательно, качественно антистрессорный эффект у представителей разных фармакологических классов веществ неодинаков, однако в той или иной форме вызванные фармакологические сдвиги увеличивают вероятность эффективной защиты от угрожающего воздействия. Полученные результаты интересно сопоставить с данными [Аршавский В. В., Ротенберг В. С., 1978; Ротенберг В. С., Аршавский В. В., 1984] о том, что паллиативные стенические проявления в структуре поведения коренным образом влияют на судьбу реакций эмоционального стресса и течение ряда патологических процессов.

Аверсивные реакции при действии веществ, вызывающих пристрастие

Определение аверсивных эффектов центральной стимуляции осуществлялось с помощью реакций «выключения» и «наказания» [Звартау Э. Э., 1975]. Реакцию выключения у кошек изучали в камере, разделенной барьером высотой 20 см, на два отсека. При включении аверсивной центральной стимуляции животное могло выключить ее путем прыжка через барьер в другую половину камеры. При следующей пробе «освобождающее» движение совершалось в противоположном направлении.

Реакцию «наказания» тестировали после суточной пищевой депривации. В камеру помещали кормушку с пищей. Подход животного к кормушке или взятие пищи влекли за собой включение «наказующей» стимуляции на период запрещенного действия. Учитывались число подходов или взятия пищи за 3—10-минутный сеанс, иногда общая продолжительность ЭС «негативной» зоны и общее поведение животного.

РВ после введения этаминала

Диапазон латентных периодов, с	Число опытов	И
1-3	18	1
3-10	24	1
Более 10	12	1

представлены сводные данные о реакции выключения под действием В таблице реакции стимуляции всего периода реакции и латентности определенной зависимости реакции — эффект, причем реакция на альтернативном поведении в процентах по стимулу существовала прямая корреляция исходной латентности реакции ее прироста под действием Спиритина равен (0,91). Не связи между характером и этаминал-патрия и экспериментальным раздражением. Характерным симптомом была трансформация негативных. Э

В опытах были использованы только реакции I типа [Звартау Э. Э., 1975] со стабильным латентным периодом и высоким процентом правильных ответов. По поведенческим характеристикам вызванных реакций у кошек эти точки соответствовали реакции «страха» с двигательным возбуждением и реакции побега.

Опыты с морфином и этанолом выполнялись на крысах по аналогичной методике реакции выключения, но в камере меньшего размера.

Реакция выключения ЭС подбугорья угнеталась под действием этаминал-натрия. Этот эффект проявлялся уже при введении препарата в дозе 1 мг/кг и был пропорционален дозе после инъекции в дозе 3 и 5 мг/кг. В табл. 23

Таблица 23

РВ после введения этаминал-натрия

Диапазоны латентных периодов, с	Число опытов	Изменение латенции РВ (контроль — 100%) при дозе		Число РВ (контроль — 100%)	
		3 мг/кг	5 мг/кг	3 мг/кг	5 мг/кг
1—3	18	130±12	300±34	100	86
3—10	24	180±22	173±18	80	49
Более 10	12	240±20	220±40	56	6

представлены сводные данные по изменению показателей реакции выключения под действием этаминал-натрия. В таблице реакции сгруппированы по диапазону латентного периода реакции выключения. Видно, что имеется определенная зависимость доза — эффект и интенсивность реакций — эффект, причем наиболее четко это отражается на альтернативном показателе — числе правильных реакций в процентах по отношению к общему числу проб. Существовала прямая корреляционная зависимость между исходной латенцией реакции выключения и величиной ее прироста под действием препарата (коэффициент Спирмена равен 0,91). Не было выявлено какой-либо связи между характером или выраженностью эффекта этаминал-натрия и экспрессивным типом вызванной электрическим раздражением гипоталамуса поведенческой реакции.

Характерным симптомом действия этаминал-натрия была трансформация негативных эффектов в амбивалентные. Это выражалось в том, что в 30—40% случаев после

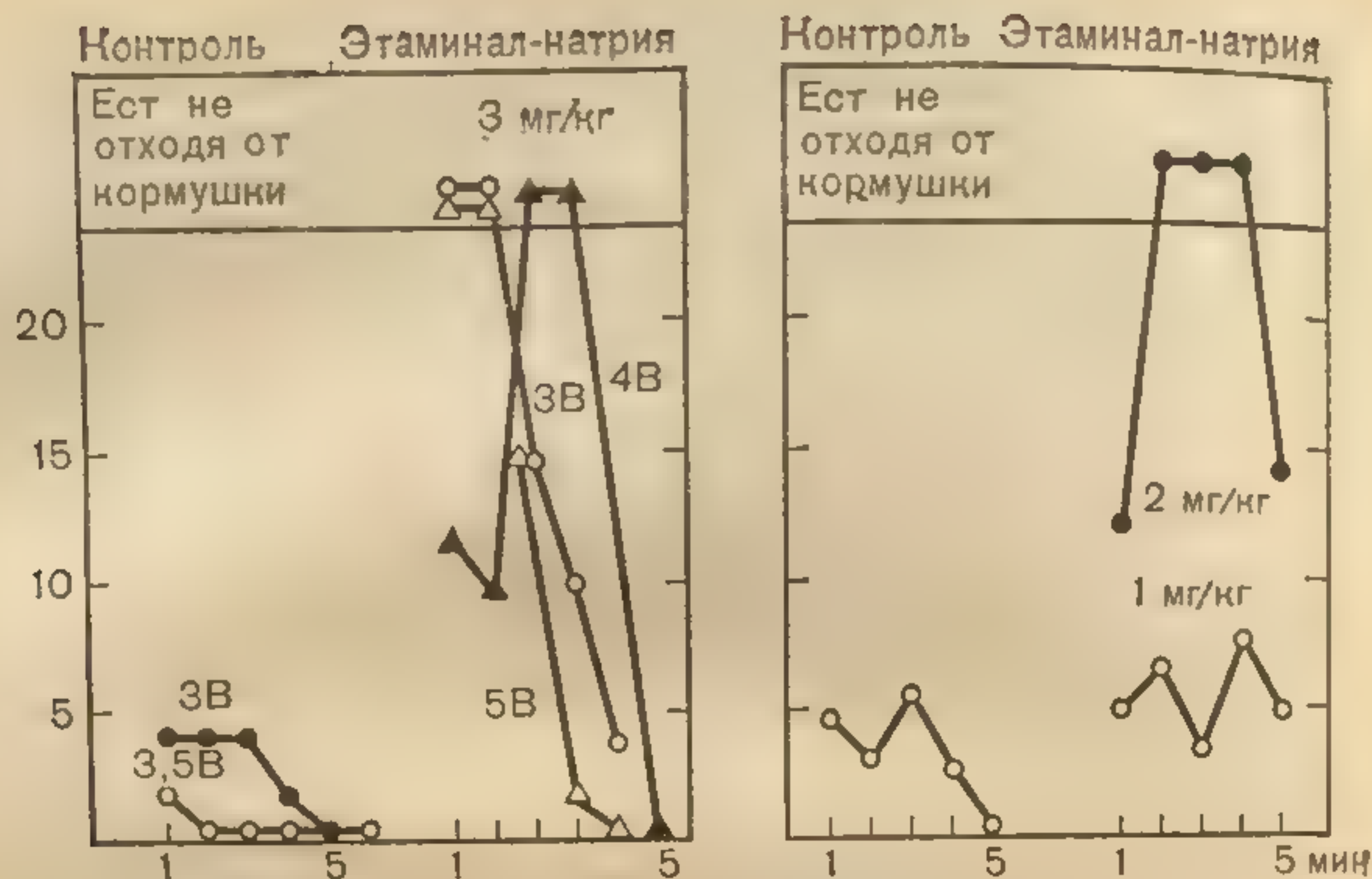


Рис. 40. Влияние этаминал-натрия на реакцию «наказания» у ко-
та С. (слева, электрод 6) и ко-та К. (справа, электрод 7).
По оси ординат — число взятий пищи; по оси абсцисс — время опыта,
минуты.

успешного выключения стимуляции мозга кошка через 5—20 с возвращалась в «активную» половину камеры, где она только что получила раздражение, т. е. реакция выключения превращалась в реакцию локомоторной самостимуляции.

Этаминал-натрий оказывает отчетливое «антинаказующее» действие. На рис. 40 изображены графики опытов с двумя животными. Показано число взятий пищи из кормушки, каждое из которых «наказывалось» раздражением мозга и побуждало животное отойти от кормушки. В дозе 3 мг/кг этаминал практически снял наказующий эффект, так как, несмотря на раздражение, животное продолжало подходить к кормушке, брать пищу и даже есть. Порог реакции заметно возрос. Интересно, что у ко-та К. наряду с уменьшением эффекта «наказания» активировались проявления «угрозы» — животное продолжало есть и при этом отмечались рычания, шипение, «угрожающие» взгляды и др.

Влияние морфина на реакцию выключения исследовали на крысах после введения им препарата в дозах 10 и 20 мг/кг. Изменения показателей реакции выключения представлены в табл. 24. Как видно из таблицы, препарат оказывал пропорциональное дозе угнетающее действие на реакцию выключения. Величина эффекта определя-

Таблица 24

РВ после введения морфина

Диапазоны латентных периодов, с	Число опытов	Изменение латенции, РВ, с		Число РВ (контроль — 100%)	
		10 мг/кг	20 мг/кг	10 мг/кг	20 мг/кг
1—1½	8	+0,5—1,2	+0,5—2 *	80	70
2—3	12	+3—10 *	+3—4 *	80	60
4—6	12	+4—8 *	—	20	0

* Достоверные данные при $p < 0,05$ (критерий Манна—Уитни).

лась также исходной выраженностью реакции (диапазоны скрытого времени РВ). Так, при наиболее выраженной реакции выключения даже при дозе 10 мг/кг не было получено достоверного для данного числа наблюдений подавления этой реакции.

Препарат оказывал также «антинаказующее» действие. Животные после суточной пищевой или питьевой депривации «наказывались» при подходе к кормушке или поилке серией аверсивных стимулов продолжительностью 0,5—1 с. В опытах учитывали общее время раздражения мозга в течение 2 мин. Наказывался каждый подход к кормушке или поилке. Если животное продолжало есть или пить, несмотря на ЭС мозга, режим раздражения состоял в полусекундных «пачках» импульсов с полусекундным интервалом. Таким образом, крыса могла получить максимальную «дозу» аверсивной стимуляции продолжительностью 60 с. На рис. 41 изображено изменение данного показателя после введения морфина при двух интенсивностях раздражения у крысы М. Видно, что при более слабом аверсивном воздействии (1 В) морфин в

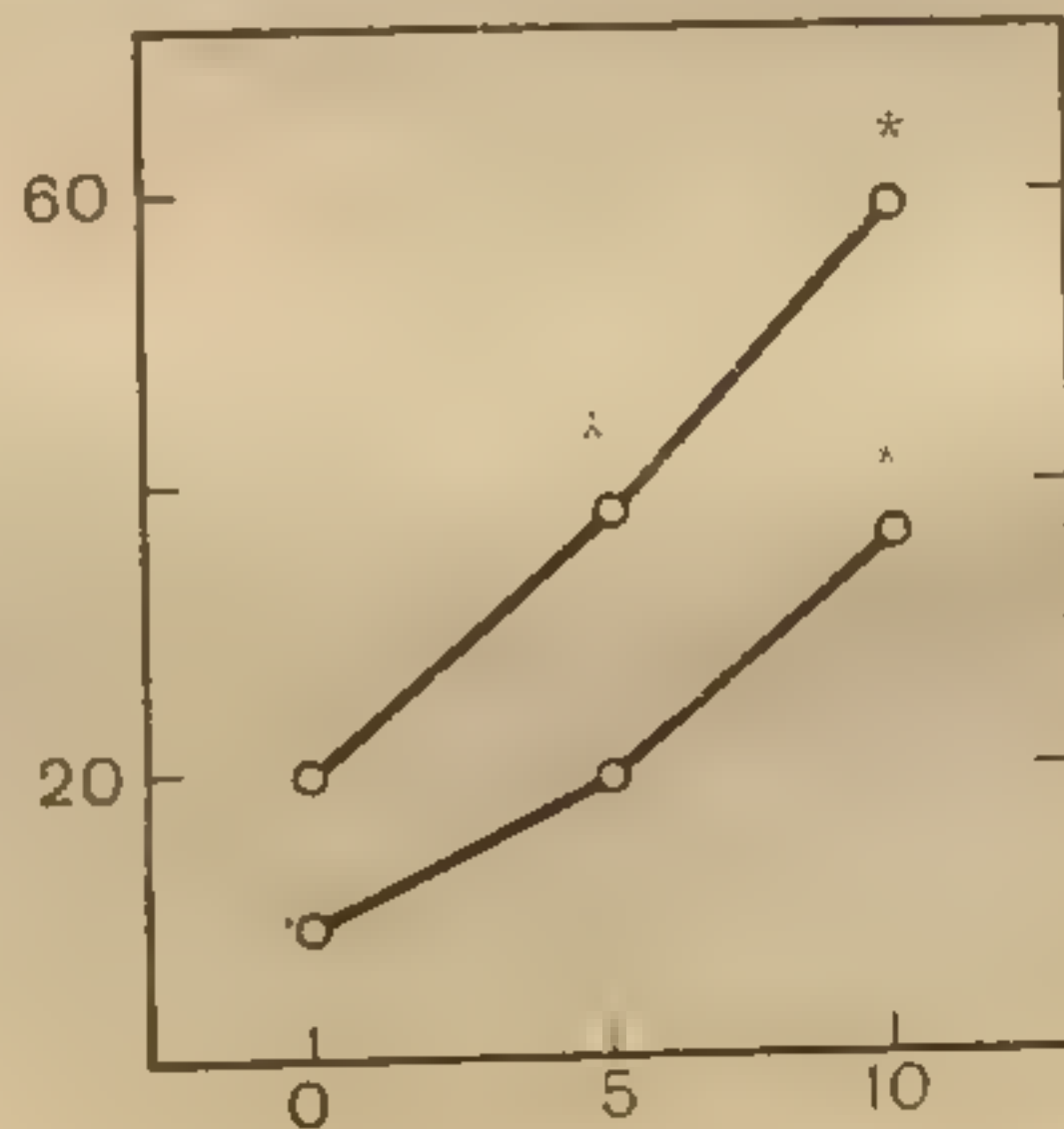


Рис. 41. Реакция «наказания» после введения морфина. По оси ординат — общая продолжительность «наказующей» стимуляции, секунды; по оси абсцисс — дозы препарата, мг/кг. Верхняя кривая — интенсивность раздражения равна 1 В, нижняя — 2 В. Звездочкой отмечены статистически достоверные изменения.

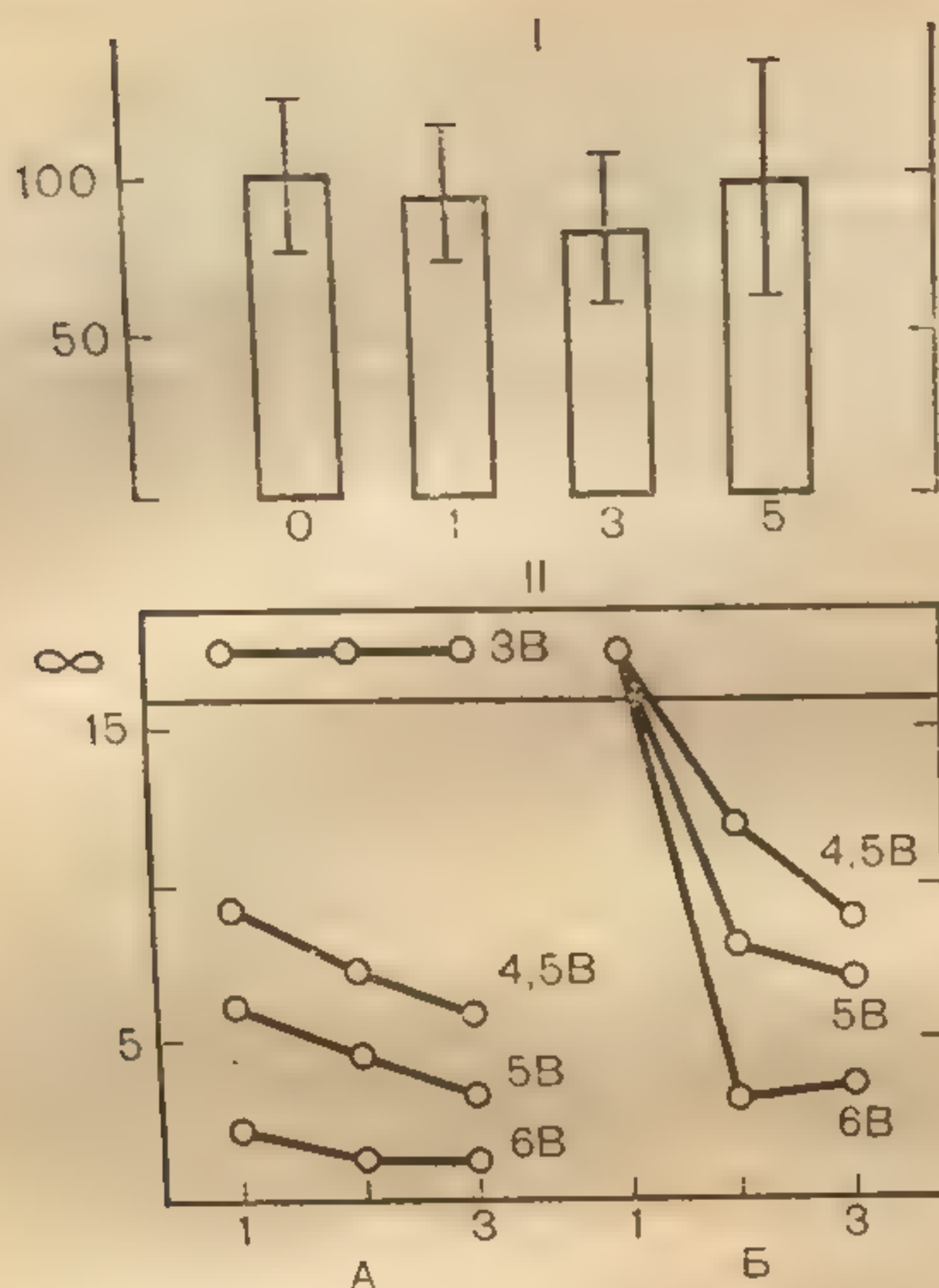


Рис. 42. Влияние хлордиазепоксида на реакцию выключения и «наказания».

I — РВ. По оси ординат — латентный период реакции в процентах к контролю (100%), по оси абсцисс — доза, мг/кг; II — реакция «наказания». По оси ординат — число взятий пищи; по оси абсцисс — время опыта, минуты; А — контроль; Б — после введения хлордиазепоксида в дозе 3 мг/кг. Интенсивность стимуляции гипоталамуса указана на графике.

дозе 10 мг/кг полностью заблокировал реакцию «наказания», тогда как при ЭС интенсивностью 2 В эффект был выражен слабее. Следует отметить, что в дозе 20 мг/кг препарат мог нарушать тест-реакции из-за появления гримас, кататонии или других нейротоксических эффектов морфина (порывистые движения, арресты, «вальсирование»). Пропорционально дозе увеличивался латентный период реакции выключения и при введении ДАМ (2 и 5 мг/кг).

Хлордиазепоксид в исследованных дозах (1—5 мг/кг) не приводил к достоверному изменению латентного периода реакции выключения у кошек (рис. 42), несмотря на атаксию, нарушение координации движений, которые могли появляться после введения хлордиазепоксида в дозе 3—5 мг/кг. При сопоставлении характера сдвига порога у отдельных животных можно отметить, что в 30—50 % случаев отмечалась тенденция или даже достоверное снижение латенции реакции выключения. Препарат вызывал трансформацию негативного эффекта центральной стимуляции в амбивалентный. Этот эффект отмечался в 50 % случаев, причем если реакция возвращения после дозы 1 мг/кг появлялась в 23 % проб, то после доз 3 мг/кг в 36 %, 5 мг/кг в 84 % всех проб (в тех случаях, когда феномен трансформации развивался).

Хлордиазепоксид подавлял «наказующие» эффекты центрального раздражения. Иллюстрацией этого действия может служить опыт с котом Н. (см. рис. 42). У этого животного при стимуляции через электрод 5 наблюдалась очень эффективная защитная реакция с выгибанием спины, пилоэрекцией, прижиманием ушей с последствием и тенденцией к убеганию при провоцирующих стимулах. Уже при интенсивности стимуляции, равной 4,5 В, раздражение данной точки дает «наказующий» эффект, который нарастает по мере увеличения интенсивности ЭС. После введения хлордиазепоксида в дозе 3 мг/кг при отсутствии заметных изменений в общем поведении отмечается уменьшение «наказующего» действия центрального раздражения. Так, при интенсивности ЭС 3,5—6 В кот в течение 1-й минуты продолжал есть, несмотря на непрерывное раздражение, и только со 2-й минуты появляется первоначальный блокирующий эффект ЭС. Не достигается цели и увеличение интенсивности раздражения до 7 В. После введения хлордиазепоксида в дозе 5 мг/кг, несмотря на раннее пороговое для торможения пищевой реакции действие (4,5 В), кот продолжает есть, а при 7 В пищевая реакция не подавляется. Интересно, что при поедании пищи с одновременной ЭС (4,5 В) животное злобно оглядывается, бьет хвостом и при приближении руки экспериментатора угрожающе шипит. Для исключения влияния на эти результаты активирующего действия хлордиазепоксида на аппетит в специальном опыте стимуляцией гипоталамуса «наказывали» подход животного к наиболее предпочитаемому месту экспериментальной камеры. Препарат и в этом случае оказывал угнетающее влияние на «наказующие» эффекты стимуляции.

Близкие к нашим данные в опытах на крысах получил F. G. Graeff (1984). «Антиаверсивное» действие бензодиазепинов проявляется и при локальной микроинъекции в дорсальное околотоводопроводное серое вещество.

Фенамин в дозах 0,1—3 мг/кг в основном облегчал реакцию выключения (рис. 43, А). Этот эффект проявлялся в части опытов уже после введения препарата в дозе 0,1 мг/кг, при дозе 0,3—1 мг/кг наблюдалось отчетливое и достоверное снижение латенции реакции выключения ЭС подбугорья. После введения дозы 3 мг/кг отмечалась скорее тенденция к увеличению скрытого периода реакции. Однако в этих случаях в поведении животных были видны и признаки лекарственной стереотипии — повороты головы, стереотипные оглядывания, обнюхивания.

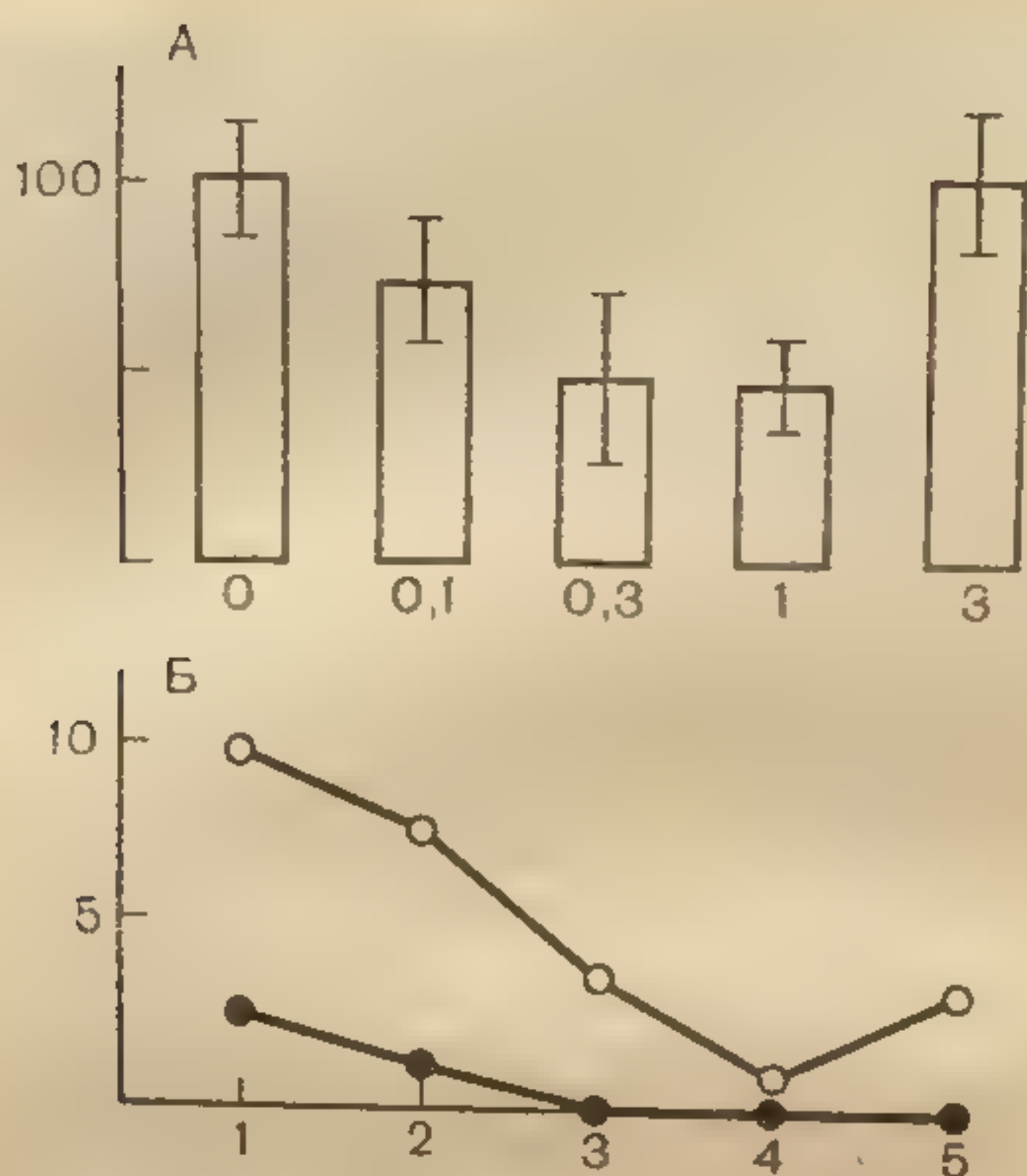


Рис. 43. Влияние фенамина на реакции выключения (А) и «наказания» (Б).

Светлые кружки — контроль; темные — после введения фенамина (1 мг/кг). Остальные обозначения те же, что на рис. 42.

В том случае, если исходная реакция выключения не достигала 100% уровня в контроле, после фенамина, как правило, происходило увеличение числа правильных реакций.

В случае амбивалентных реакций, т. е. реакций выключения, которые сочетались с реакцией возвращения для получения новой порции раздражения, происходило уменьшение числа реакции возвращения и увеличение скрытого времени реакции возвращения при одновременном облегчении реакции выключения. Необходимо отметить, что исследованные амбивалентные реакции были коротколатентными по показателю выключения (в пределах 1,4—2,6 с).

Фенамин не уменьшал, а в 70% опытов усиливал «наказующий» эффект аверсивной стимуляции подбугорья (см. рис. 43). Как видно из рисунка, число подходов и взятий пищи после введения препарата уменьшалось. Близкое по характеру действие оказывал кокаин в дозе 10 мг/кг.

В специальной серии опытов исследовали влияние хронического введения морфина и этанола на реакцию выключения ЭС подбугорья у крыс [Звартау Э. Э., Паткина Н. А., 1978; Вальдман А. В., Звартау Э. Э., 1982; Звартау Э. Э., 1982]. В опытах с морфином двум группам животных вводили в течение 15 дней изотонический раствор натрия хлорида (контроль) или морфин. Наркотик вводили 2 раза в сутки в дозах 20 мг/кг на инъекцию (5 дней), 60 мг/кг (следующие 5 дней) и 120—180 мг/кг

еще 5 дней. Параллельно оценивали болевую реакцию на механическое раздражение хвоста (сдавление зажимом), кататонию и поведение в «открытом поле» [Паткина Н. В., Звартау Э. Э., 1978].

В контрольной группе животных при ежедневном определении латентного периода реакции выключения в течение 15 дней через 30—40 мин после введения изотонического раствора натрия хлорида не наблюдалось достоверных изменений реакций по сравнению с периодом до курса инъекций. Средние колебания латенции реакции выключения составляли $1,8 \pm 0,3$ с до введения изотонического раствора натрия хлорида и $2,0 \pm 0,4$ с во время инъекции.

При введении морфина наблюдалось пропорциональное введенной дозе угнетающее действие препарата на реакцию выключения, что проявлялось увеличением латентного периода ответа, а также полным или частичным его подавлением. Степень подавления варьировала у отдельных животных и была обратно пропорциональна интенсивности приложенного стимула. Аналогичные силовые отношения прослеживались и в степени угнетающего действия морфина на болевые реакции, вызванные более слабым и более сильным ноцицептивными стимулами (зажимы 1 и 2).

В процессе повторных введений морфина развивается относительная и абсолютная толерантность к его угнетающему действию на реакцию выключения. При введении препарата в дозе 30 мг/кг абсолютная толерантность достигается к 5—8-й инъекции при меньшей интенсивности ЭС. При более интенсивном раздражении толерантность наступает раньше. Толерантность к наиболее интенсивному периферическому болевому воздействию развивается к 5—8-му введению.

Процесс развития толерантности к центральному и периферическому воздействию при введении более высоких доз морфина также имеет определенный параллелизм, хотя точное сопоставление динамики привыкания осложняется появлением сопутствующих эффектов морфина, в частности, появлением реакции грызения. Во всяком случае проявления толерантности в отношении как центральной, так и периферической стимуляции тем ярче, чем сильнее аверсивное воздействие.

При последующем введении морфина (40—60 мг/кг) отмечалось появление реакции грызения во время центральной стимуляции. Несмотря на то, что в камере не

было удобных для грызения объектов, крысы грызли пол, выступающие части камеры. Тем самым в увеличении латентного периода реакции выключения в это время определенную роль играет активация данного сопутствующего мотивационного эффекта. По мере развития толерантности к подавлению реакции выключения ослабевала реакция грызения, что проявлялось в уменьшении числа проб в каждой серии раздражения, при которых наблюдалось грызение. При более сильных аверсивных свойствах стимуляции относительная выраженность грызения может быть меньше. При введении морфина в дозе 120 мг/кг вновь активировалась реакция грызения, что также приводило к увеличению латентного периода реакции выключения. Как и в предыдущем цикле введения морфина, реакция грызения активировалась позже и была слабее при большей интенсивности ЭС мозга.

У одной из крыс наблюдалась трансформация мотивационно-подкрепляющих свойств центральной стимуляции: точка из негативной превратилась в амбивалентную. Через определенное время после выключения стимуляции гипоталамуса животное возвращалось в активный отсек камеры, где вновь получало раздражение, выключало его и вновь возвращалось, т. е. вместо реакции выключения наблюдалась локомоторная СС.

При введении морфина в больших дозах наблюдается ряд эффектов, которые теоретически могут оказывать влияние на выполнение навыка реакции выключения. В первую очередь это относится к кататонии. Однако статистический анализ показал, что не существует прямой связи между подавлением морфином реакции выключения и кататонией. Не выявлено корреляции и между влиянием морфина на реакцию выключения и изменением двигательной активности в «открытом поле» [Паткина Н. А., Звартау Э. Э., 1978].

Отмена морфина или задержка очередной инъекции приводили к изменению общего поведения животных [Паткина Н. А., Звартау Э. Э., 1978] и реакции на периферическую и центральную аверсивную стимуляцию. У животных развивалась гипералгезия, при которой не только наложение зажима, но и взятие в руки или тактильное раздражение вызывали писк, беспокойство, попытки укунуть и убежать. На этом фоне сокращался латентный период реакции выключения, что было отчетливо видно в том случае, если исходная латенция реакции выключения была более 1—3 с. Отмеченные изменения

были выражены на 4—5-й день курса инъекций (эффект «суточной абстиненции»).

Таким образом, эксперименты показали угнетающее и пропорциональное дозе влияние морфина на аверсивную перцепцию. Этот эффект не является следствием общей поведенческой депрессии при центральных двигательных нарушениях, поскольку между кататонической реакцией и изменениями реакции выключения нет корреляции.

Угнетающее действие морфина на реакцию выключения не остается постоянным. К нему развивается привыкание и отмечается относительная или абсолютная толерантность. Как следует из полученных нами данных, выраженность и динамика развития толерантности определяются интенсивностью раздражения. Интересно, что ход формирования толерантности с поправкой на силу раздражения близок ходу развития привыкания к обезболивающему действию морфина. В среднем быстрая фаза (относительная толерантность) при введении морфина в дозе 40 мг/кг в сутки развивалась через $2,3 \pm 0,3$ по болевому тесту и через $1,5 \pm 0,3$ дня по реакции выключения, а медленная фаза (абсолютная толерантность) через $2,2 \pm 0,2$ и $3,0 \pm 0,5$ дней. Безусловно, оба теста имеют существенные психофизиологические различия. Так, в ситуации ноцицептивного раздражения животное не контролирует действие болевого стимула. Оценка аверсивного воздействия производится по экспрессивным проявлениям (крик, писк, поворот, укус и др.). При реакции выключения животное контролирует действие стимула, т. е. при его предъявлении оно может продолжить его действие или прекратить. Очевидно, в этом случае животное не будет «терпеть» действия неприятного раздражителя и суммарный «негативный» перцептивный опыт при реакции выключения будет меньше. Однако обе реакции (и реакция выключения и болевая) контролируются в конечном счете аверсивной стимуляцией, что является важным общим психофизиологическим качеством, которое позволяет сопоставить эти две реакции. Сходство динамики развития толерантности и сам факт общности эффекта морфина в обеих ситуациях позволяют думать и об общих нейрофизиологических основах, лежащих в механизме угнетающего действия морфина на этих моделях.

Примечателен факт трансформации негативного эффекта в амбивалентный при повторных инъекциях мор-

фина. Эти данные сходны с аналогичными данными по действию дназепинов и барбитуратов и соответствуют активизирующему влиянию морфина на систему положительного подкрепления. Очевидно, активация позитивного компонента связана с лекарственным воздействием на элементы системы «награды», находящиеся в зоне активации, которые ранее не проявлялись из-за подавления доминирующими негативными эффектами. Гипералгезия и усиление аверсивности центральной стимуляции при отмене морфина на фоне развившейся толерантности к его анальгетическому и «антиаверсивному» эффектам наряду со сдвигами в общем поведении могут рассматриваться как характерные проявления морфинного абстинентного синдрома и показатели состояния опиатной зависимости.

Таким образом, морфин оказывает специфическое угнетающее действие на перцепцию негативных стимулов при непосредственной активации центральных путей, интегрирующих аверсивные реакции, а при хроническом введении препарата наблюдаются принципиально те же изменения, которые свойственны реакциям на болевые стимулы. В сочетании с облегчающим действием на эффекты «награды» антиаверсивное влияние морфина при хроническом введении можно расценивать как один из важных элементов его психотропного действия, обуславливающего патологическую зависимость от препарата.

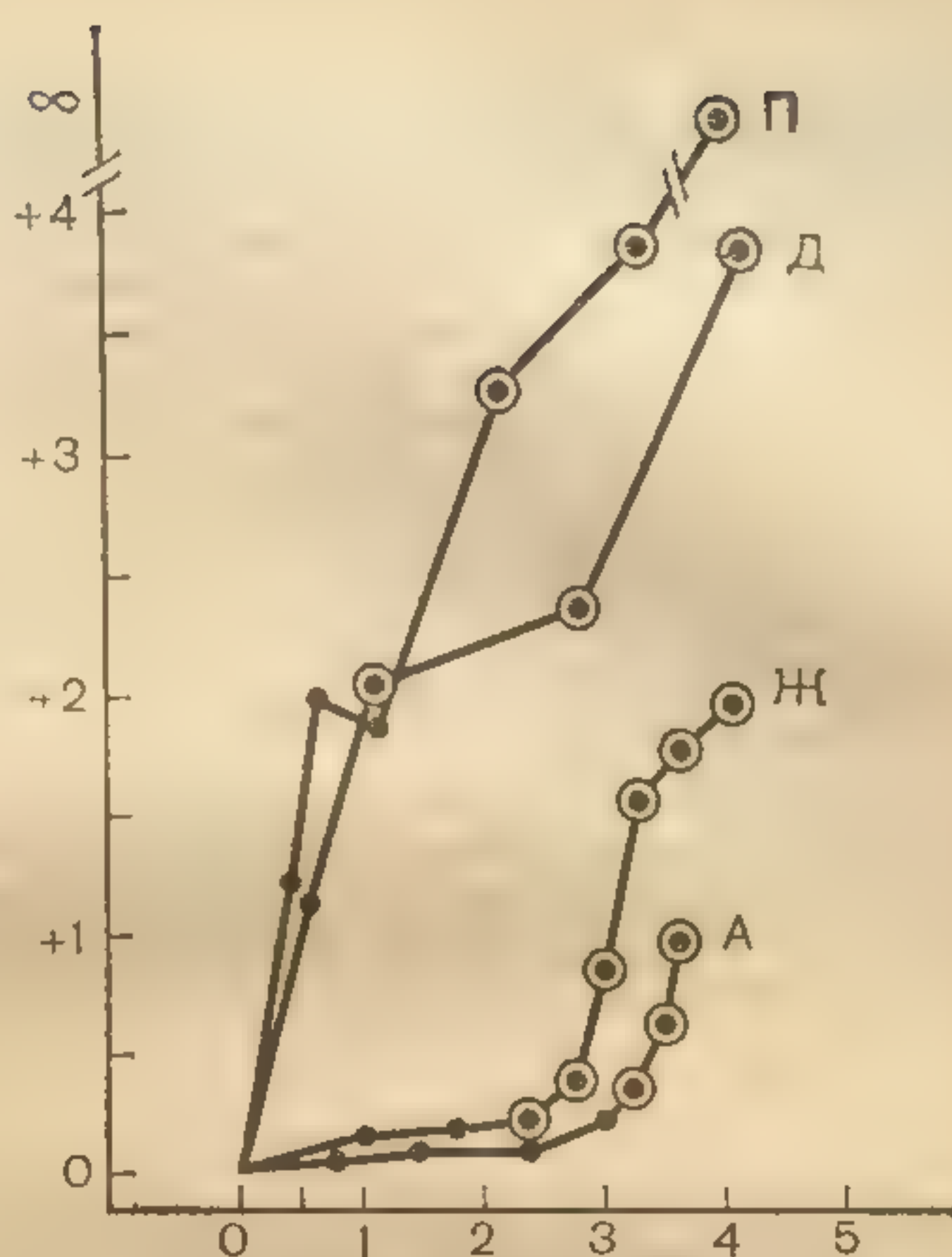
Опыты по изучению действия этанола при хроническом введении выполнялись на 5 крысах с электродами, вживленными в гипоталамус. У животных стабилизировались параметры реакции выключения, после чего приступали к хроническому введению этанола в течение 10 дней. У крыс убирали поилки и раз в сутки (за 1 ч до опыта с реакцией выключения) давали вместо воды 10—15% раствор этанола на 30—40 мин и измеряли количество выпитой жидкости. Во всех случаях, если крысы выпивали менее 4 г/кг (в пересчете на 96% раствор этанола), после пробы с реакцией выключения этанол дополнительно вводили до этой дозы внутрибрюшинно. После завершения опыта животным на 30 мин предоставляли поилки с водой. Для тестирования толерантности крысе вводили внутрибрюшинно тест-дозу (1 г/кг 96% этанола) и через 15 мин определяли латенцию реакции выключения на 1, 5 и 10-й дни опыта. Одна из крыс получала этанол в качестве источника жидкости в течение всей жизни.

Рис. 44. Представлены изменения латенции реакции выключения у крыс, хронически получавших этанол. В табл. 25 приведены данные о влиянии дозы этанола на латенцию реакции выключения. Обозначения: кружки — статистически достоверные изменения.

На рис. 44 представлены изменения латенции реакции выключения у крыс, хронически получавших этанол. В табл. 25 приведены данные о влиянии дозы этанола на латенцию реакции выключения. Обозначения: кружки — статистически достоверные изменения.

Рис. 44. Изменения латентного периода РВ как функция дозы этанола (средние цифры).

По оси ординат — увеличение латентного периода РВ, секунды; по оси абсцисс — дозы этанола, мг/кг. Данные по отдельным животным отмечены буквами. Точки, обведенные кружками, — статистически достоверные изменения.



На рис. 44 представлены графики индивидуального изменения латентного периода реакции выключения у исследованных животных. Потребление этанола было нестабильным и в течение 10 дней опыта колебалось без определенной закономерности от 0,5 до 4 мл/кг. Из графика видно, что имеется определенная пропорциональная зависимость между дозой и эффектом. Отмечается также, что степень увеличения скрытого периода реакции выключения зависит от выраженности аверсивной реакции. Так, чем короче исходная латенция реакции выключения, т. е. чем энергичнее животное выключает раздражение мозга, тем ниже и правее смещается кривая зависимости. Пропорционально степени аверсивности центральной стимуляции угнетение реакции происходило в дозах 0,5—1 и даже 2 мл/кг при энтеральном приеме.

Определение толерантности к действию этанола проводили в начале, середине и конце экспериментального периода. Животным вводили тест-дозу (1 мл/кг) внутривентриально. Через 15 мин после инъекции достоверное увеличение латентного периода РВ отмечалось у всех крыс, однако степень этого угнетающего воздействия достоверно не изменилась ни через 5, ни через 10 дней, хотя некоторая тенденция к развитию привыкания могла быть прослежена.

В табл. 25 представлены показатели реакции выключения в пробах, проводившихся до очередного введения

Таблица 25

Изменение латенции РВ в абстинентном периоде
(до введения этанола) *

Крысы	Латентный период РВ, с		
	контроль	5-й день	10-й день
1	1,20	0,90	0,86**
7	1,52	1,50	1,48
9	3,40	3,90	2,60**
13	6,10	5,80	4,20
15	—	1,19	1,10

* Приведены медианы скрытого времени РВ.

** Статистически достоверные изменения при $p < 0,05$ по критерию Манна—Уитни.

этаноло. Этот период мог в известной мере отражать начальное абстинентное состояние. У крыс 1 и 7 на 10-е сутки потребления этанола произошло значительное понижение латенции реакции выключения. У крысы 5, контрольные показатели которой не определялись, поскольку это животное в течение всей жизни потребляло этанол, обнаружили уменьшение латентного периода реакции выключения в 2 раза в период воздержания. Следует отметить, что несколько раз в этот период при ЭС мозга у крысы провоцировались локальные (жевательных мышц) и генерализованные судорожные реакции.

Весьма характерным явлением, отмечавшимся у всех исследованных животных, была трансформация негативных эффектов стимуляции в амбивалентные (рис. 45).

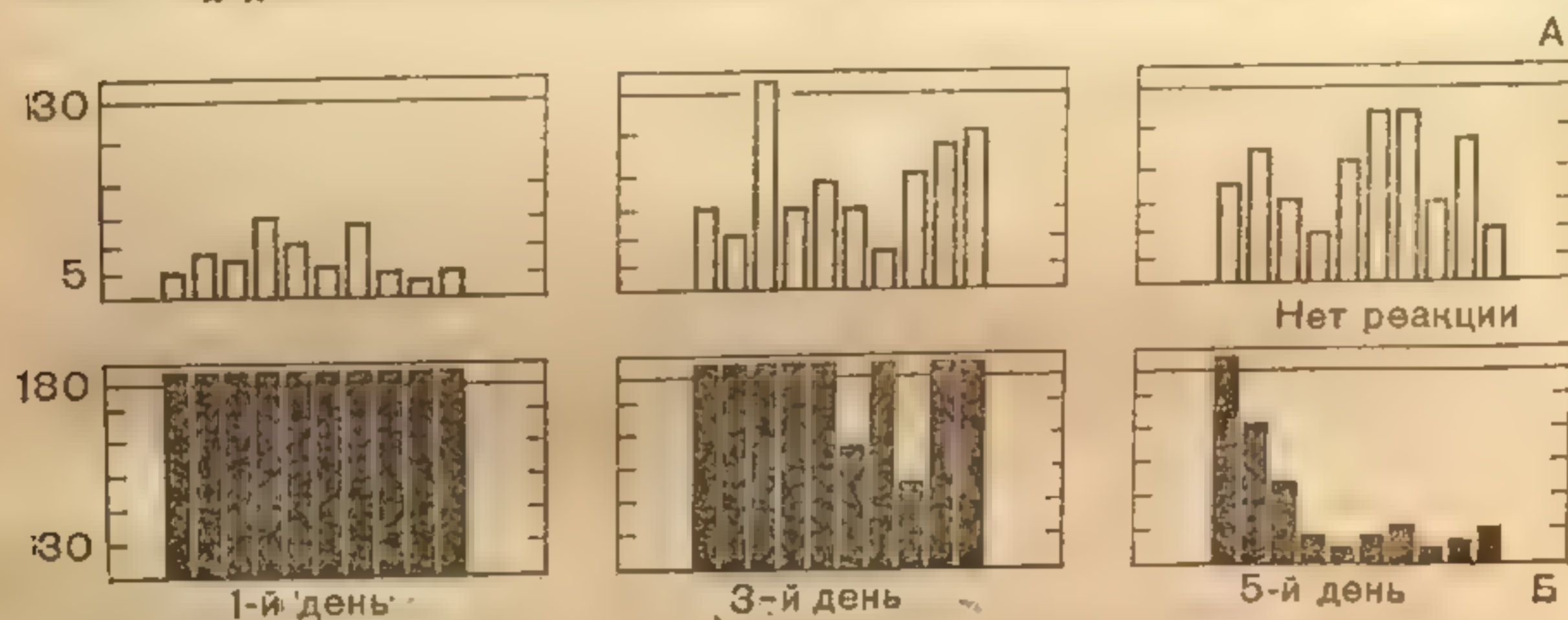


Рис. 45. Трансформация негативной реакции в амбивалентную при введении этанола.

А — РВ; Б — реакция возвращения. По оси ординат — латенция реакций, секунды; по оси абсцисс — последовательные пробы.

Реакция возвращения в «активный» отсек камеры появилась уже на 1-й день введения, к 5-му дню трансформация отмечена у 3, а к 10-му — у всех 4 крыс, причем можно отметить нарастающую динамику реакции возвращения.

Таким образом, опыты с крысами, потреблявшими этанол, подтвердили данные, полученные на кошках, о том, что этанол уменьшает восприятие аверсивных стимулов и связанную с ним реакцию выключения электрического раздражения эмоционально-негативных зон мозга. Имеется определенная зависимость между путем введения препарата (внутри или внутривентриально) и диапазоном эффективных доз. Так, при внутривентриальном введении отчетливые изменения отмечались уже при введении препарата в дозе 1 г/кг, тогда как при энтеральном приеме после этой дозы изменялись сравнительно длиннотентные реакции. Во всяком случае в дозах, не вызывающих нейротоксических нарушений и двигательных расстройств, препарат способен уменьшать поведенческие реакции, направленные на устранение аверсивной стимуляции.

В течение 10 дней введения этанола в суточных дозах 4 мл/кг не произошло достоверных изменений чувствительности животных к препарату по тесту реакции выключения, что, видимо, связано со сравнительно невысокой степенью интоксикации, так как более массивное введение этанола может приводить к выраженной толерантности. Несмотря на то, что степень интоксикации этанолом была сравнительно невелика и концентрация вещества в крови постоянно не поддерживалась, у 2 животных были отмечены достоверные сдвиги в сторону облегчения реакции выключения в абстинентный период, а у 1 крысы, длительно потреблявшей этанол, и судорожные реакции. Это указывает на то, что даже в такой короткий период и при умеренной интоксикации могут развиваться признаки зависимости от этанола, которые отражаются в изменении определенных функций, в данном случае защитной избегательной реакции, в отсутствие привычного химического соединения. Полученные результаты тем более интересны, что выявление зависимости от этанола по конвульсивным реакциям требует значительно более интенсивной нагрузки препаратом. Обострение реакций системы «наказания» в абстинентном периоде может являться основой ряда эмоциональных нарушений, свойственных алкогольному абстинентному синдрому [Бокпий И. В., Лапин И. П., 1976].

Показателен факт трансформации негативных эффектов

центральной стимуляции в амбивалентные. С одной стороны, это может указывать на активацию элементов системы «награды», находящихся в зоне действия электрического поля, а с другой стороны — это может отражать факт инверсии в восприятии негативных стимулов, которая возникает под действием этанола.

Система «наказания» как детерминанта синдрома психической зависимости

Поведение животных в ситуации «наказания» и при реакции выключения жестко контролируется центральной аверсивной стимуляцией. Изменение интенсивности раздражения однозначно сдвигает латенцию реакции выключения или число взятий пищи при реакции «наказания». Две использованные экспериментальные ситуации характеризуют различные психофизиологические аспекты раздражения мозга, что было подробно проанализировано нами ранее [Вальдман А. В. и др., 1976]. В частности, выключение аверсивного стимула при реакции выключения, очевидно, базируется на восприятии и негативной оценке раздражения. При реакции «наказания» структура поведения сложнее, поскольку в ней участвует, с одной стороны, «конфликт мотивов», текущая мотивационная реакция, а с другой — «наказующее» воздействие. Эта реакция близка к острому эмоциональному стрессу в результате рассогласования из-за отсутствия полезного результата деятельности [Вальдман А. В. и др., 1979].

В табл. 26 сопоставлены диапазоны доз исследованных препаратов, которые оказывали действие на моделях аверсивных реакций. Обращает на себя внимание, что отмеченные сдвиги происходят в сравнимом диапазоне доз для каждого из исследованных веществ. Это может отражать известную общность механизмов, оперирующих в различных экспериментальных ситуациях. При сравнении влияния наркотических веществ на аверсивные эффекты центрального раздражения выявляется фармакологическая диссоциация двух экспериментальных вариантов избегания — реакции выключения и реакции «наказания». Сохранение или даже облегчение реакции выключения сочетается с облегчением реакции «наказания» (фенамин) или же с подавлением (хлордиазепоксид, диазепам) последней. В действии этаминал-натрия, этанола и морфина угнетающие эффекты параллельны. Наличие или облегчение реакции выключения свидетельствуют о сохранении восприя-

Диапазоны доз и характер
реакции выключения и «на-

Вещество

Морфин, мг/кг
Этанол, г/кг
Этаминал-натрий, мг/кг
Хлордиазепоксид, мг/кг
Ф-намин, мг/кг

условные обозна-
чение; ↓ — укорочение,
аффекта.

тия аверсивного стиму-
как отмечалось выше,
эффект центральной ст-
воспринимало раздраж-
менялось отношение к
животного появлялись
подобно тому, как это
рующего стимула на
реакции изменял такж-
сивного поведения появ-
акта, а также при лок-
животного в «активн-
Более того, негативные
действием хлордиазеп-
мировались в амбивале-
чения фактически возни-
ятно, обусловлен реци-
систем «награды» и «на-
на Н. А., 1974] и прям-
ных препаратов на сис-
(см. главу 3).

Фармакологическая
и реакции «наказания»
знать существование д-
вия» — перцептивного
тивного стимула имеет
теп что определяется,

Таблица 26

Диапазоны доз и характер действия исследованных веществ на реакции выключения и «наказания»

Вещество	Диапазоны доз, изменяющих на 50 %		Диапазоны доз, достоверно влияющие на реакцию «наказания»
	латентный период РВ	число реакций	
Морфин, мг/кг	5—10(↑)	10(↓)	5—10(↓)
Этанол, г/кг	0,8—1,5(↑)	0,8—3(↓)	0,8—1,5(↓)
Этаминал-натрий, мг/кг	2—3(↑)	4—5(↓)	2—3(↓)
Хлордиазепоксид, мг/кг	(0, ↓)	(0)	3—5(↓)
Фенамин, мг/кг	(↓)	(0)	1(↑)

Условные обозначения: ↑ — удлинение, увеличение, облегчение; ↓ — укорочение, уменьшение, торможение; 0 — отсутствие эффекта.

тия аверсивного стимула. Тем не менее хлордиазепоксид, как отмечалось выше, эффективно снимал «наказующий» эффект центральной стимуляции, при этом животное явно воспринимало раздражение, однако коренным образом изменялось отношение к нему. Указывалось, что в поведении животного появлялись степические, агрессивные элементы, подобно тому, как это происходило при действии провоцирующего стимула на фоне реакции защиты. Структуру реакции изменял также этаминал-натрий: элементы агрессивного поведения появлялись во время консумматорного акта, а также при локомоторной СС, если возвращению животного в «активную» часть камеры препятствовали. Более того, негативные реакции почти в 50% случаев под действием хлордиазепоксида и этаминал-натрия трансформировались в амбивалентные, т. е. вместо реакции выключения фактически возникала РСС мозга. Этот эффект, вероятно, обусловлен реципрокным характером взаимодействия систем «награды» и «наказания» [Звартау Э. Э., Паткина Н. А., 1974] и прямым облегчающим действием указанных препаратов на систему положительного подкрепления (см. главу 3).

Фармакологическая диссоциация реакции выключения и реакции «наказания» становится понятной, если признать существование двух компонентов системы «наказания» — перцептивного и эмоционального. Перцепция негативного стимула имеет качественно специфический характер, что определяется, видимо, местоположением электро-

дов. Аверсивность стимула четко выявляется при реакции выключения. Однако в двух случаях отмечается толерантность к стимулу: при некоторых локализациях электродов вырабатывается только навык реакции выключения, а при реакции «наказания» животное проявляет переносимость «наказующей» стимуляции, и, наконец, при действии бензодиазепиновых препаратов реакция «наказания» подавляется, но сохраняется и даже облегчается реакция выключения. Очевидно, что в этом случае качество или интенсивность аверсивного состояния недостаточны для реализации «наказующего» эффекта. Вероятно, для его проявления необходимо более генерализованное и субъективно значимое состояние, соответствующее эмоциональному компоненту. Как правило, эмоциональный компонент возникает при более сильном аверсивном воздействии, чем перцептивный. Например, пороги реакции выключения обычно ниже порогов реакции наказания при исследовании дапной «точки». Однако возможность изолированного выявления реакции выключения без реакции «наказания» [Звартау Э. Э., 1975] во всем диапазоне интенсивности ЭС доказывает определенную самостоятельность первой организации перцептивного и эмоционального компонентов.

Рассматриваемая схема весьма близка к представлениям о психофизиологических основах болевого ощущения. Физиологические, фармакологические и клинические данные доказывают необходимость различения болевой перцепции и эмоциональной реакции на боль [Вальдман А. В., 1972; Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976], важность психотропного компонента в фармакологической регуляции болевых реакций. Эти положения нашли подтверждения в исследованиях А. С. Морозовой, показавшей, что транквилизаторы отчетливо модулируют аффективные элементы ответной реакции, в то время как болевой порог не изменяется, в опытах И. В. Марусова, выявившего диссоциацию эмоционального и перцептивного компонентов в ряду транквилизаторов, а также в экспериментах А. В. Дмитриева на модели острой эмоционально-стрессовой реакции, вызываемой раздражением пульпы зуба.

Если рассматривать болевой стимул как один из важнейших аверсивных стимулов, то сходство психофизиологической структуры поведенческих реакций, возникающих в ответ на различные аверсивные воздействия, может указывать на общие принципы их центральной организации. Можно предполагать, что качественно (перцепторно) специфичные состояния при определенной интенсивности во-

влекают неспецифический субстрат системы «наказания», придающей резко эмоционально-негативную окраску, действующему стимулу. Одним из аргументов в пользу неспецифичности этого субстрата является однонаправленность эффекта исследованных «антинаказующих» веществ независимо от локализации электродов и типа вызванной поведенческой реакции. Представление о базальных неспецифических нервных механизмах, участвующих в формировании поведения «отвращения» на угрожающие и повреждающие стимулы, позволяет ставить их в один смысловой ряд с известными нейроэндокринными сдвигами, являющимися основой адаптационного синдрома при стрессовой реакции.

Итоги исследования по изучению роли эмоционально-негативных систем мозга в механизме лекарственной зависимости схематически суммированы на рис. 46. Схема предусматривает двухкомпонентную организацию системы «наказания». Перцепция как контактных, так и дистантных стимулов содержит элементы биполярной оценки, что связано с коллатерализацией информации от специфических рецепторов и путей к элементам системы «наказания». Их вовлечение происходит или при превышении определенных порогов для стимулов, действующих контактно, или через ассоциативные механизмы при информационном (угрожающем) характере нейтрального по физическим характеристикам стимула. Перцептивный компонент обеспечивает достаточный уровень активации для выполнения защитных действий, в частности реакций стереотипизованного характера вида навыков. Однако при отсутствии известной программы действия (прагматическая неопределенность, по определению П. В. Симонова) или при сильном аверсивном воздействии вовлекается эмоциональный компонент, обеспечивающий предельную мобилизацию для разрешения угрожающей ситуации. Поведенческая реализация активности данной системы осуществляется с помощью защитных эмоционально-стрессовых реакций агрессии и бегства.

При сравнительном изучении в однопоточных экспериментальных условиях веществ с наркотическим потенциалом выявлены несколько психофизиологических типов их действия в рамках представлений о структуре поведенческих защитных реакций эмоционального стресса:

I тип действия объединяет барбитураты, алкоголь, морфин, ДАМ, угнетающие как перцептивный, так и эмоциональный компонент системы «наказания». В результате

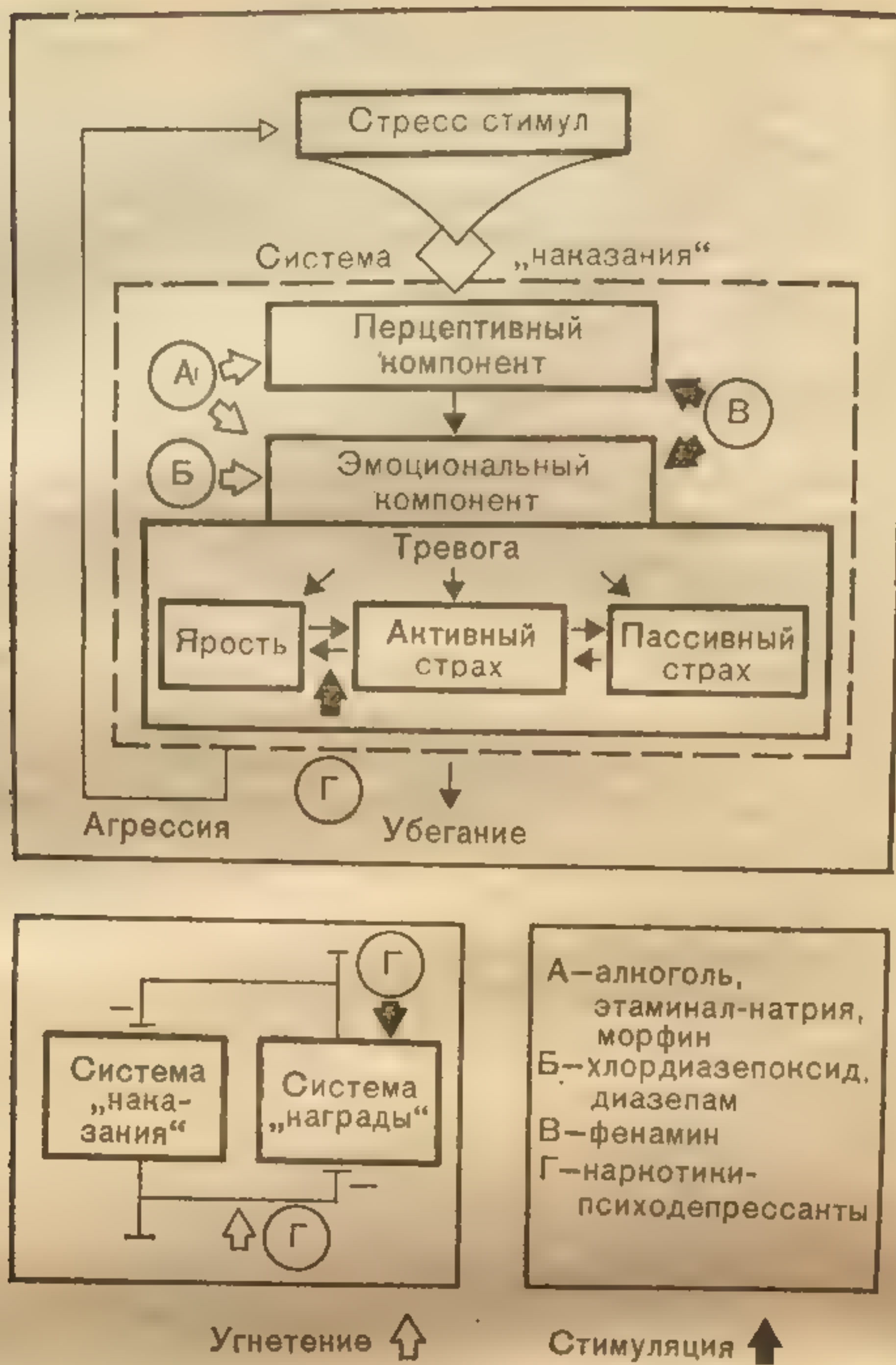


Рис. 46. Взаимодействие препаратов, обладающих аддитивным потенциалом, с системой «наказания». Объяснения в тексте.

этого действия снижается реактивность на эмоционально-значимые стимулы аверсивного характера. Их действие в связи с этим является антистрессовым, однако этот эффект имеет скорее дезадаптивный, чем адаптивный характер из-за замедления и нарушения восприятия, скорости и оперативности защитных компонентов реакций.

Со II типом действия связано преимущественное влияние на эмоциональный компонент системы «наказания» (хлордиазепоксид и диазепам). Перцепция эмоционально-негативных стимулов сохранена, иногда даже обострена, что способствует адекватному выполнению защитных стрессовых реакций. Вместе с тем уменьшается тормозя-

щее действие эмоционально-негативных стимулов на поведенческую активность (дезингибирующий эффект), снижается дезорганизирующее действие эмоционально-стрессорного фактора. Такое стресспротективное действие до определенной степени улучшает адаптивные возможности.

К III типу относится стрессмобилизирующее действие, выявившееся у фенамина и отчасти у кокаина. В этом случае обостряется как перцепция, так и эмоциональное восприятие стресс-стимула. Такой мобилизирующий эффект также в определенном диапазоне стресс-воздействий может иметь адаптивное значение, способствуя более оперативному реагированию.

Изменение структуры поведенческих реакций эмоционального стресса не было самостоятельным эффектом, а сочеталось с типами I и II, т. е. было более характерным для препаратов из группы психодепрессантов. Изменение структуры имело характер трансформации реакции на угрожающий стимул с появлением (усилением) активно-оборонительных и агрессивных проявлений защитных реакций или инверсии отношения к действующему негативному стимулу, что в оперантной ситуации выявляется как извращение, превращение негативных реакций в амбивалентные. Объяснение действия веществ, вызывающих зависимость по данному типу, может базироваться на факте угнетения эмоционального компонента системы «наказания» всеми препаратами, вызывающими указанные сдвиги. Действительно, из характера силовых отношений диады экстероцептивная стимуляция — центральное раздражение следует, что с увеличением силы совместно действующих факторов увеличивается вероятность избегательных пассивно-оборонительных реакций. Следовательно, растущая «тревожность» в определенной степени предрасполагает к избирательным, а не агрессивным типам ответов. В таком случае уменьшение степени эмоционально-негативного восприятия (угнетение эмоционального компонента системы «наказания») должно приводить именно к такому изменению структуры ответных реакций, который отмечался в наших опытах. Вместе с тем между эффектами «награды» и «наказания» выявляются реципрокные отношения [Звартау Э. Э., Паткина Н. А., 1974]. В связи с этим снятие тормозного влияния на систему «награды» из-за воздействия на эмоциональный компонент системы «наказания» в сочетании с прямой ее активацией приводит к инверсии «чисто» негативных эффектов в амбивалентные.

Выявленные изменения структуры защитных реакций

соответствуют сдвигу мотивационно-подкрепляющих характеристик поведенческих эффектов центральной стимуляции. Действительно, реакция «пассивного страха» обладает наибольшими «наказующими» эффектами и вместе с тем при реакции «ярости» не только не наблюдается надежной реакции выключения, но в ряде случаев вырабатывается СС [Вальдман А. В. и др., 1976]. Таким образом, фармакогенный сдвиг в континууме отношения к угрожающему (эмоционально-стрессовому) стимулу объективно может привести к уменьшению его дезорганизующего влияния на поведение, повышению инициативности при астеническом реагировании, снижению проявлений «страха» в пользу агрессивности при амбивалентных состояниях, общему уменьшению «цены» негативного подкрепления (для психодепрессантов).

В какой степени наблюдавшиеся эффекты являются детерминантными по отношению к способности фармакологических веществ вызывать токсикомании? Известно, что эмоциональный стресс увеличивает потребление этанола, опиатов, барбитуратов [Буров Ю. В., Ведерникова И. Н., 1985] в эксперименте на животных. Полученные нами факты позволяют замкнуть логическую цепь в вопросе о причинах повышения потребления наркотиков при стрессе, определив их как средства, оказывающие стресспротективные и стрессмобилизующие действия. Вместе с тем угнетающее действие на перцептивный компонент системы «наказания», свойственное таким веществам, как опиаты, этанол, барбитураты, может быть ответственно за дезадаптивный эффект их в ситуации, требующей достаточно сложной и координированной операционной деятельности. Сенсibilизация к действию аверсивных стимулов, возникающая при отмене повторно вводимых аддиктивных средств, может рассматриваться как основа ряда характерных эмоциональных проявлений абстинентного синдрома.

Глава 5

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕОРИИ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ЗАВИСИМОСТИ

Анализ механизмов формирования толерантности и зависимости в современной психофармакологии. Действие фармакологических средств. Разработка общей теории толерантности. Представление модели толерантности с учетом специфики действия различных веществ с отличающимися фармакологическими свойствами. Естественность этой проблемы в ментальной наркологии. Влияние содержания термина «стресс», синдрома зависимости, толерантности. В настоящее время толерантность — фармакокинетическую (диспозиционную) и фармакодинамическую (функциональную). В первом случае достигается за счет снижения концентрации вещества в органе-мишени (изменение метаболизма и др.). Во втором случае толерантность не изменяется, но физиологическая система, обладающая толерантностью, имеет приспособительную природу [Kuschitzky и др.]. Анализ современных теорий толерантности, обычно касающихся опиатов, обычно построен на концепции, разработанной согласно которой наркотическая зависимость вызывается соответствующим воздействием его восприятия. Отмечается, что толерантность к наркотическим веществам является фактором, характеризующим зависимость. Утверждается, что аллелизирующие

Глава 5

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ОПИАТНОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ И ЗАВИСИМОСТИ

Анализ механизмов лекарственной, в частности опиатной, толерантности и зависимости составляет объемный раздел современной нейрофармакологии. Феномен привыкания к действию физиологически активных веществ важен для разработки общей теории адаптации. Большой интерес представляют модели толерантности в связи с определением специфичности действия на подтипы рецепторов агонистов с отличающимися фармакологическими свойствами. Естественно, эта проблема наиболее важна для экспериментальной наркологии. В главе 1 мы подробно рассмотрели содержание терминов, отражающих состояние привыкания, и синдром зависимости, тесно связанный с этим состоянием. В настоящее время принято выделять два вида толерантности — фармакокинетическую (метаболическую, диспозиционную) и фармакодинамическую (органическую, функциональную). В первом случае адаптивная реакция достигается за счет снижения концентрации наркотика у органа-мишени (изменение метаболизма, распределения и др.). Во втором случае концентрация наркотика в месте действия не изменяется, но модифицируется ответ данной физиологической системы. Принято считать, что опиатная толерантность имеет преимущественно фармакодинамическую природу [Kuschinsky K., 1977].

Анализ современных теорий толерантности и зависимости от опиатов обычно начинают с «гомеостатической» концепции, разработанной С. К. Himmelsbach (1943), согласно которой наркотик нарушает гомеостаз, что вызывает соответствующую адаптивную реакцию, способствующую его восстановлению и, следовательно, развитию толерантности. Отмена наркотика является новым возмущающим фактором, нарушающим гомеостатическое равновесие, что актуализируется в виде синдрома отмены. Последовавшие за этой фундаментальной теорией гипотезы, предложенные D. B. Goldstein и A. Goldstein (1961), L. Shuster (1961), конкретизировали механизмы толерант-

ности и зависимости. Так, в частности, предполагалось, что угнетение наркотиком функции ферментов, участвующих в синтезе нейромедиаторов, может привести к дерепрессии ферментобразующих систем или же репрессии систем, синтезирующих ферменты деградации нейромедиаторов. При отмене морфина устраняется противодействие адаптивной биохимической реакции, эффект медиатора потенцируется, что и проявляется симптомами абстиненции.

Интересные представления были развиты Н. О. J. Collier (1968, 1973), выдвинувшим гипотезу о связи между зависимостью и «гиперчувствительностью» рецепторов. Автор фактически гиперализовал известный феномен денервационной сенсибилизации органов, предполагая, что «фармакологическая денервация», связанная с торможением наркотиком синаптической передачи, может привести к повышению чувствительности постсинаптических рецепторов или их мультпликации. Прекращение действия наркотика ведет к симптомам лишения из-за сенсибилизации рецепторов. Толерантность может быть связана также с продукцией «немых», функционально неактивных рецепторов, связывающих наркотик или ослабляющих его действие. Более современная версия этой концепции представлена в работе D. Overstreet и Н. I. Yamamura (1979).

Исследование механизмов привыкания к морфину

В настоящее время доказана универсальность феномена привыкания к действию опиатов. Толерантность проявляется на уровне целого организма (по анальгетическому, каталептическому, гипотермическому и другим эффектам опиатов), препаратов изолированных органов (модельные системы подвздошной кишки морской свинки, семявыносящего протока мыши и др.), клеточных систем (гибридные культуры нейробластомы — глиомы, изолированные нейроны).

Методы индукции привыкания отличаются главным образом по способу введения опия в организм (болюсные введения в постоянных или возрастающих дозах, имплантация таблеток с наркотиком, введение медленно рассасывающихся взвесей, применением осмотических миниомп и др.). Признаки толерантности легко выявляются по сдвигу вправо кривой доза — эффект препарата, уплощению этой кривой, возрастанию ЭД₅₀ опия.

Следует подчеркнуть, что выраженность привыкания и сроки его развития неодинаковы для разных фармакологических эффектов морфина. В главе 3 было отмечено, что существует отличие в характере привыкания к угнетающему и стимулирующему самораздражению мозга эффекту морфина. Нами было показано развитие привыкания к угнетающему, но не возбуждающему эффекту морфина в отношении поведения в «открытом поле» [Паткина Н. А., Звартау Э. Э., 1978].

У одних и тех же животных толерантность к разным фармакологическим эффектам препарата может развиваться в разные сроки (например, по тесту анальгезии, нарушению рефлекса избегания, уменьшению прибавки массы тела), тогда как в отношении других проявлений (например, гипертермической реакции) развивается чаще сенситизация [Mucha R. et al., 1979]. Толерантность по тестам угнетения дыхания, болевой реакции, эйфории может развиваться в разной степени и с разной скоростью [Way E. L., 1973], хотя тем не менее E. L. Way полагает, что существует общий механизм привыкания к разным фармакологическим воздействиям опиатов. D. M. Clouet и K. Iwatsubo (1973) указывают, что в процессе формирования толерантности имеются обратные отношения между угнетающими (каталепсия) и возбуждающими (стереотипия) эффектами, каталепсия уменьшается, а стереотипия усиливается.

Гетерохронность формирования привыкания к разным составляющим интегрального фармакологического действия опиатов может косвенно свидетельствовать о различных свойствах тех систем, которые ответственны за реализацию соответствующих эффектов. Особенно важно это положение при сравнении сопряженности обезболивающего и других эффектов, в первую очередь тимотропного. Н. А. Паткина и Э. Э. Звартау (1984) показали, что скорость привыкания к стимульному и анальгетическому эффектам морфина у мышей неодинакова. Так, если ЭД₅₀ по антиноцицептивному эффекту морфина (механическое раздражение хвоста) после 10-дневного курса инъекций в возрастающих от 10 до 50 мг/кг дозах увеличилась почти в 5 раз, то среднеэффективная доза дискриминативного эффекта за это же время возросла в 2½ раза. Последний эффект оценивался по способности животных различать состояние, вызываемое морфином и растворителем, что отражалось в выборе соответствующего направления реакции избегания в водном лабиринте. Существенное отличие продемонстрировано в развитии привыкания к «антиавер-

сивному» и эмоционально-позитивному эффектам морфина на моделях РСС и включения раздражения мозга (см. главы 3, 4).

В развитии толерантности существенную роль могут играть не только лекарственный, но и «обстановочный» фактор. S. Siegel разработал концепцию условнорефлекторной толерантности. Например, при выработке привыкания к анальгетическому эффекту морфина и при повторном его введении в определенных условиях вырабатывается компенсаторная условная реакция на обстановочные стимулы и процедуру введения. Эта «гипералгезическая» реакция может выявляться при ложной инъекции в данной обстановке. R. F. Ritzmann и соавт. (1984) предложили формулу, учитывающую как роль обстановочных факторов в развитии привыкания, так и механизм толерантности: $\Delta R = (\alpha FED + FEI) + (\alpha DED + DEI)$, где ΔR — толерантность или измененная реакция на лекарственный препарат в данной ситуации; DED — диспозиционная, зависящая от обстановки толерантность; FED — функциональная, зависящая от обстановки толерантность; FEI и DEI — соответственно не зависящие от обстановки функциональная и диспозиционная толерантность, α — число условнорефлекторных сигналов обстановки.

Каковы же механизмы утраты чувствительности мозговой ткани к действию морфина? Поскольку фармакологические эффекты опиатов реализуются через пусковой механизм связывания со специфическими рецепторами, можно предположить, что изменение характеристик опиатных рецепторов будет эффективным способом адаптации, подобно тому, как это происходит в случае с нейромедиаторными соединениями [Overstreet D., Yamamura H. I., 1979].

Данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы. M. E. Davis и соавт. (1975) показали, что специфическое связывание 3H -морфина в срезах ствола мозга при хронической опиатной стимуляции изменяется: более чем в 3 раза увеличивается константа диссоциации при сохранении концентрации мест связывания. При суперфузии срезов стриатума морфинзависимых мышей аффинитет к морфину снижается (он быстрее выделяется из срезов), а налоксон более активно выделяет 3H -морфин в суперфузат [Kitano T., Takemori A. E., 1977]. Чувствительность к налоксону у зависимых от морфина мышей возрастает [Oischi R., Takemori A. E., 1982]. S. P. Sivam и соавт. (1982) обнаружили изменение только числа мест связывания, но не аффинитета к лигандам при хроническом введе-

нии морфина во фракции синаптических мембран мозга мышей. Вместе с тем в опытах W. A. Klee и P. A. Streeti (1974) у крыс с толерантностью и зависимостью от морфина число и аффинитет мест связывания ^3H -дигидроморфина не изменялись. D. C. Petti и соавт. (1982) определяли связывание ^3H -эторфина *in vivo* и его диссоциацию *in vitro* у морфинотолерантных крыс и не выявили изменений параметров по сравнению с контролем. Не изменяется константа диссоциации агониста и в толерантном к морфину препарате подвздошной кишки морской свинки [Porreca F., Burks T. F., 1983].

Противоречивость литературных данных побудила нас исследовать роль опиатных рецепторов в генезе привыкания к морфину с использованием комплексного подхода, включающего оценку показателей радиолигандного связывания и поведенческих тестов, характеризующих взаимодействие опиатных агонистов и антагонистов [Звартау Э. Э., 1984; Паткина Н. А. и др., 1985]. Опыты проводили на двух группах мышей-самцов. Животным 1-й группы вводили подкожно изотонический раствор натрия хлорида 2 раза в сутки в течение 8 дней. Животные 2-й группы в те же временные интервалы получали подкожно гидрохлорид морфина в возрастающих дозах (от 10 до 80 мг/кг). Через 1 сут после последней инъекции декапитировали 50 животных каждой группы, немедленно выделяли головной и спинной мозг и замораживали в жидком азоте. Далее определяли специфическое связывание ^3H -морфина синаптическими мембранами фракции P_2 . Характер взаимодействия налоксона и морфина оценивали у остальных животных по анальгетическому тесту с использованием методики определения pA_2 антагониста [Tallarida R. J. et al., 1979].

В табл. 27 приведены данные, характеризующие специфическое связывание ^3H -морфина у intactных и морфинотолерантных мышей. Учитывая практически полную идептичность изотерм адсорбции в координатах Скетчарда, можно заключить, что существенных изменений опиатных рецепторов мембран головного и спинного мозга мышей при развитии привыкания к морфину не происходит.

Эти результаты были подтверждены и в опытах с взаимодействием морфина и налоксона по тесту антиноцицептивной активности. На рис. 47 изображены регрессионные линии, отражающие связь между дозой и эффектом морфина при введении растворителя и при комбинации с тремя дозами антагониста. Как видно из рисунка, в контроле (см. рис. 47, А) происходило смещение линии регрессии вправо пропорционально дозе налоксона. ED_{50} морфина при этом возрастала в 3,3 (0,01 мг/кг налоксона), 8,0 (0,05 мг/кг налоксона) и 13,9 (0,1 мг/кг налоксона) раза. У морфинотолерантных мышей наблюдалась аналогичная картина (см. рис. 47, Б), однако исходная точка отсчета и все последую-

Таблица 27

Характеристики специфического связывания ^3H -морфина с мембранами спинного и головного мозга крыс при развитии толерантности к морфину

Животные	Характеристики специфического связывания ^3H -морфина			
	высокоаффинное		низкоаффинное	
	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг белка	K_d , нМ	B_{max} , фмоль/мг белка
Головной мозг				
Контроль	$9,2 \pm 0,8$	250 ± 37	89 ± 11	560 ± 49
Толерантные	$10,4 \pm 1,0$	234 ± 41	103 ± 33	480 ± 31
Спинной мозг				
Контроль	$5,6 \pm 0,9$	120 ± 43	112 ± 31	432 ± 19
Толерантные	$7,1 \pm 1,1$	159 ± 38	141 ± 25	394 ± 31

Примечание. В таблице приведены значения $M \pm m$ констант диссоциации (K_d) и концентрации (B_{max}) мест специфического связывания ^3H -морфина.

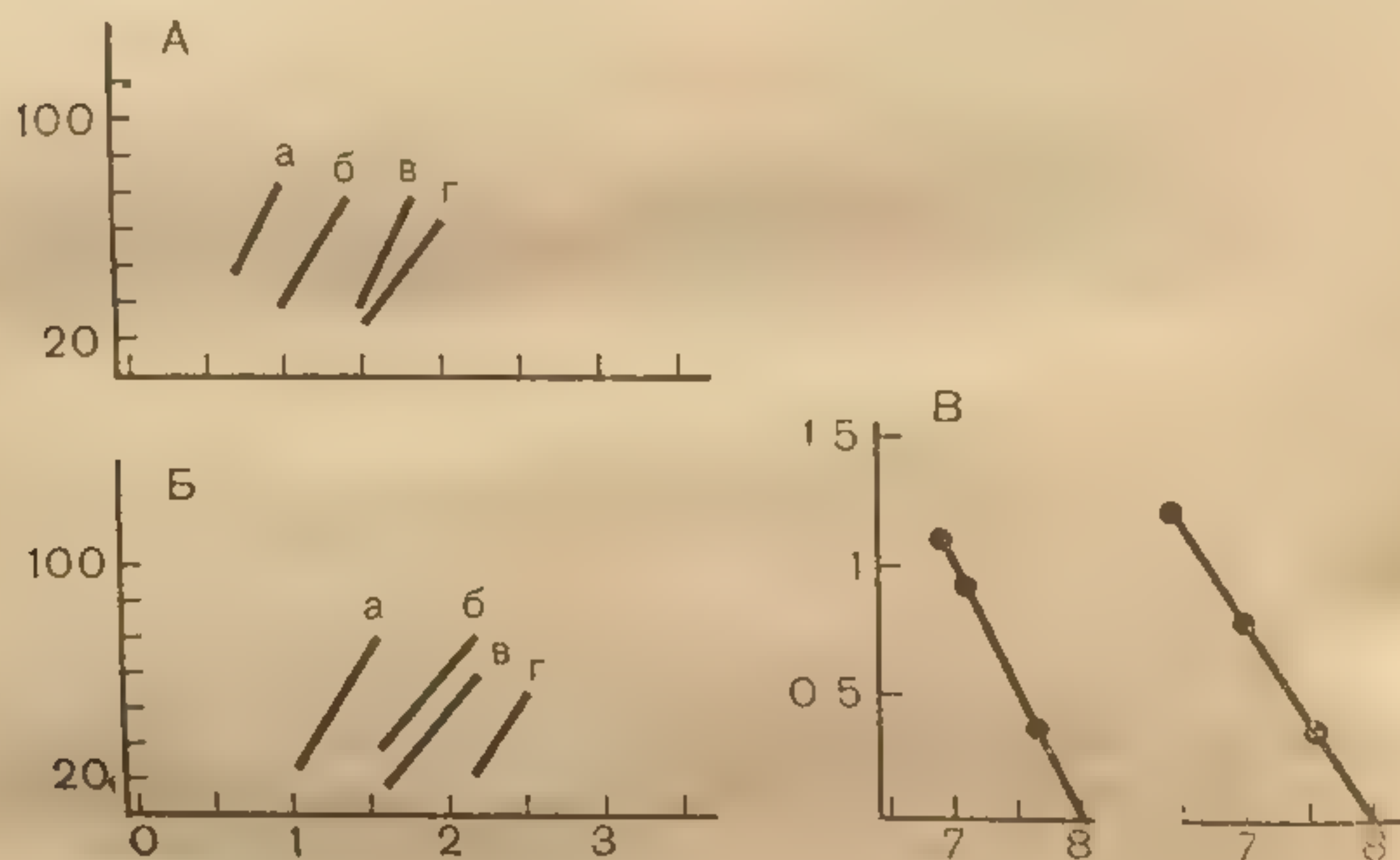


Рис. 47. Взаимодействие морфина и налоксона у intactных (А) и морфинтолерантных (Б) мышей.

По оси ординат — степень анальгезии в процентах; по оси абсцисс — логарифм дозы морфина (а) и его сочетаний с налоксоном в дозах 0,01 (б), 0,05 (в) и 0,1 (г) мг/кг; В — график Шильда для intactных и толерантных животных. По оси ординат — $\lg(x-1)$, где x — соотношение среднеэффективных анальгетических доз морфина и его сочетаний с налоксоном; по оси абсцисс — отрицательный логарифм молярной дозы налоксона.

щие линии сдвинуты вправо. ЭД₅₀ морфина увеличивалась в экспериментальной группе в 4,3 (0,01 мг/кг налоксона), в 5,6 (0,03 мг/кг налоксона) и в 16,5 (0,1 мг/кг налоксона) раз. ЭД₅₀ морфина на фоне действия растворителя составляла 4,5 мг/кг (контроль) и 17,1 мг/кг (морфинотолерантные мыши). Итоговые графики по Шильду представлены на рис. 47. Коэффициенты регрессии составили $-0,73 \pm \pm 0,05$ и $-0,80 \pm 0,12$. Значения рА₂ налоксона равнялись в контрольной группе 8,04 при доверительных границах от 7,66 до 8,42, а в экспериментальной составлял 8,02 при доверительных границах от 7,26 до 8,78. Таким образом, величина рА₂ налоксона оказалась сходной независимо от наличия или отсутствия предварительной субхронической опиатной стимуляции.

Приведенные данные наглядно свидетельствуют о том, что количество и аффинные свойства опиатных рецепторов по крайней мере при умеренно выраженной опиатной толерантности не изменяются. К этому же выводу пришли другие исследователи [Terenius L., 1984; Wuster M. et al., 1985]. М. Wuster и соавт. (1985) отмечают, что изменения плотности рецепторов происходят при концентрациях агониста в 10—100 раз более высоких, нежели требуемые для развития полной толерантности. Интересно, что хроническое воздействие антагонистов опиатов вызывает предсказуемые изменения свойств рецепторов, т. е. увеличение плотности и изменение аффинитета [Terenius L., 1984]. В настоящее время трудно дать объяснение такой ригидности рецепторов на воздействие агонистов. Среди возможных факторов, которые могут иметь значение, следует учесть наличие «резервных» рецепторов. Действительно, для проявления фармакологических эффектов агониста требуется вовлечение всего 2—10% существующих рецепторов, остальные являются резервными. При толерантности к опиатам рецепторный резерв уменьшается [Chavkin S., Goldstein A., 1984], что не сопряжено с изменением параметров специфического связывания. Обсуждается также возможность интерконверсии различных подтипов опиатных рецепторов и других форм изменения их свойств [Terenius L., 1984].

Принято считать, что сигнал от опиатных рецепторов транслируется на эффектор двумя путями. Один из них связан с аденилатциклазой и образованием цАМФ, а второй — с цГМФ, изменением кальциевой проводимости и гидролизом фосфатидилинозитола. Модель ингибирования аденилатциклазы с постепенным ее восстановлением в про-

цессе длительной опиатной стимуляции и гиперпродукцией (синдром отмены) цАМФ при отмене морфина является наглядной иллюстрацией гомеостатической концепции толерантности и зависимости [Sharma S. K. et al., 1975]. Торможение аденилатциклазы опиатами реализуется за счет регуляторных протенинов, связывающих ГТФ. При этом активация опиатных рецепторов ингибирует аденилатциклазу за счет взаимодействия с посредником N_1 -регуляторным протенином (ингибирующим), функции которого могут избирательно подавляться коклюшным токсином [Wuster M. et al., 1985].

Существует и другое предположение о трансляции ингибирующего эффекта опиатов посредством стереоспецифического усиления активности ГТФ-азы, что ведет к уменьшению количества ГТФ, связывающегося с N_s -регуляторным (стимулирующим) протенином и подавлению активности аденилатциклазы [Parenti M. et al., 1983; Barchfeld C. C., Medshtadsky F., 1984]. Так или иначе при опиатной толерантности происходит компенсаторное увеличение активности аденилатциклазы за счет пролиферации молекул фермента и конверсии из неактивной формы. Причиной этого является, видимо, адаптивное нарушение трансляции сигнала от рецептора на эффекторную молекулу. Показано, что при толерантности уменьшается способность гуаниловых пуклеотидов ускорять диссоциацию агониста от рецептора, происходит снижение активности ГТФазы на 20—40%. Таким образом, нарушение процесса сопряжения передачи сигнала от рецептора к эффектору является, по-видимому, основной причиной десенситизации клетки, имеющей опиатные рецепторы.

Не менее интересны данные об изменении поведения кальция при толерантности к морфину. Известно, что опиаты уменьшают содержание кальция в мозге, синапсоммах, снижают захват его синапсоммами. Предполагают, что морфинподобные соединения прямо или опосредованно (за счет калийзависимой гиперполяризации) уменьшают поступление кальция в клетку или связь его с гипотетическим X-рецептором, осуществляющим сопряжение процессов возбуждения и секреции [Einstein R., Lavidis N. A., 1984].

При опиатной толерантности развивается контрadaptивная реакция, ведущая к восстановлению входа кальция или увеличения аффинитета в местах секреции. E. L. Way (1983) полагает, что влияние на аденилатциклазу и кальций могут быть взаимосвязаны, поскольку цАМФ

облегчает вход кальция в клетку, а цАМФ способствует его высвобождению из синапсомм. Таким образом, при опиатной толерантности в синапсоммах происходит десенситизация рецепторов к опиатам, что приводит к снижению их активности. Очевидно, именно поэтому при опиатной толерантности наблюдается компенсаторное увеличение активности аденилатциклазы. В условиях толерантности к опиатам процесс передачи сигнала от рецептора к эффектору становится более сложным. В частности, происходит ингибирование прегенерации в синапсоммах данного синапса, что приводит к снижению активности рецепторов, но и в других системах, находящихся в контакте с опиатной системой — мишенью опиатов, происходит усиление их способности вызывать реакцию. Подчеркивая участие в этом процессе систем в отличие от аутоакции, развивающейся в единицы. Ауто- и гетероадаптация происходит в результате изменения функции рецепторов. Положение осложняется тем, что в опиатных системах может наблюдаться реализация самого их эффекта морфина (опосредованно). Антисеротониновые и антигидроксириптиамин, в частности, вызывают привыкание к опиатам [Kuznetsov L. S., Samarin L., 1984]. Прекурсоры серотонина, при дозе малом, при по отдельным акциям, при высокой активности, при высокой активности крыс уменьшаются.

облегчает вход кальция, но вместе с тем его эффект также зависит от кальция. Трудно определить, пишет автор, является ли цАМФ в этой ситуации «курицей или яйцом».

Таким образом, на клеточных и изолированных органических системах выявляются два типа адаптивных реакций: десенситизация клетки за счет нарушения трансляции сигнала от рецептора к эффектору и контрадаптивная реакция, противоположная по направленности острому эффекту опиата и постепенно нейтрализующая его действие. Очевидно, именно первый вариант привыкания лежит в основе «селективной» толерантности без зависимости [Wüster M. et al., 1985], тогда как отмена опиата во втором случае ведет к «синдрому отмены» с экспрессией приспособительной защитной реакции.

В условиях целостной нервной системы ситуация чрезвычайно осложняется. Хроническая опиатная стимуляция инициирует приспособительные реакции не только в пределах данного синапса, функции которого модулируют опиатные рецепторы, но и в сопряженных дистантных нейрональных системах, находящихся в функциональной связи с системой — мишенью опиатного действия. Такого рода приспособительную реакцию можно назвать гетероадаптивной, подчеркивая участие в ней альтернативных нейрональных систем в отличие от аутоадаптивной приспособительной реакции, развивающейся в пределах данной функциональной единицы.

Ауто- и гетероадаптивные реакции *in vivo* сопровождаются изменением функций нейромедиаторных систем мозга. Положение осложняется тем, что определенная медиаторная система может участвовать не только в адаптивных реакциях на хроническую экспозицию опиатов, но и в реализации самого их эффекта. Так, известно, что некоторые эффекты морфина (анальгетический, каталептический) опосредуются серотонинергической системой. Антисеротониновые вещества (парахлорфенилаланин, дигидрокситриптами, блокаторы рецепторов) уменьшают анальгетический эффект и преимущественно снижают развитие привыкания к анальгетическому и каталептическому эффектам [Kruszewska A., Langwinski R., 1983; Romandini S., Samanin R., 1984]. Эти же воздействия снижают, а прекурсоры серотонина облегчают развитие зависимости (по дозе налоксона, преципитирующей «синдром отмены» или по отдельным абстинентным симптомам, например прыжковой активности) [Cervo L. et al., 1981]. У морфин-зависимых крыс уменьшается специфическое связывание

серотонина в стволе мозга [Samanin R. et al., 1980]. Перечисленные эффекты понятны, поскольку уменьшение фармакологической эффективности морфина, естественно, уменьшит стимул, инициирующий адаптивные реакции в форме толерантности и связанную с ней зависимость. Ситуация в известной степени будет сходной с той, которая наблюдается при совместном введении морфина с налоксоном, который предупреждает формирование толерантности и зависимости. По представлениям L. Cervo и соавт. (1981) активация серотонинергических процессов при хроническом введении опиатов сопровождается адаптивным уменьшением числа рецепторов серотонина в мозге, что ведет при отмене к временной гипофункции серотониновой системы и некоторым симптомам абстиненции (прыжковая активность, но не птоз, диарея), которая купируется серотонин-позитивными воздействиями. Следует отметить, однако, что при отмене опиатов наблюдаются и признаки активации серотониновой системы, например отряхивания, которые устраняются параклорфенилаланином, блокаторами серотонина, или гиперчувствительность рецепторов серотонина на препарате подвздошной кишки морской свинки [Kuschinsky Ká. 1977; Kruszewska A., Langwinski R., 1983].

Хроническое введение опиатов увеличивает кругооборот дофамина и норадреналина и сопровождается развитием гиперчувствительности адрено- и дофаминорецепторов как по поведенческим, так и по биохимическим тестам [Overstreet D., Yamamura M. I., 1979; Schwartz J.-C., 1979; Kurijama K., 1982].

Считается, что первичный эффект на КХА-ергическую передачу у морфина тормозный [Kuschinsky K., 1977]. В таком случае отмеченные выше сдвиги могут рассматриваться как адаптивные. Интересно, что дериват С-терминальной части окситоцина L-Pro-D-Leu не влияет на острый эффект морфина, но угнетает развитие толерантности и зависимости от него, причем α -метилтирозин и пимозид предупреждают эффект пептида [Kovacs C. L. et al., 1984]. Вмешательство в обмен КХА может изменять развитие толерантности, однако следует иметь в виду, что при этом изменяется и острый эффект морфина. Вряд ли роль КХА-ергической передачи в развитии толерантности можно оценить однозначно, так как в действии морфина одновременно прослеживаются симптомы и ее активации и торможения (кататония, акинезия и вспышки порывистых движений, стереотипии). Видимо, следует дифференциро-

важно рассмотреть
длительных систем и
миноректорев. И
не дают эффекта
Адаптивные реак
тив следует рассм
трансляции сигналов
вых системах. Кот
торы, но и в самих
эндогенные лиганды.
делей для оценки
ся стимуляцией
тов Ю. Д., 1976]. П
(СА) имеет сходств
муляций ПСВ соотв
и уменьшением эф
после 2-часовой стиму
мены морфина [William
нию нисходящего торм
ноцицептивный вход з
гетической системы пр
ханизме болеутоляюще
et al., 1983]. Следует
этой регуляторной сист
позиции может играть
рантности к антиноци

А. С. Морозова прове
менения СА при повторн
ный эффект у крыс вызы
реакцию получали путем
Проявление последователь
са поведенческой реакции
старт-реакция, тахипноэ,
прикосновение к электро
побег, крик, грызение эл
зывающая начальные эл
акция, тахипноэ) была п
вая эмоциональная реак
сивности стимуляции ре
Для каждого животного
ные гиперчувствительн
трансляции некоторых стиму
«Минимальная надпорог
личество эмоциональных
вая надпороговая стиму
циклических ответов. И
Первая группа крыс
после 5 с после нача
после 10 с после нача
после 15 с после нача
после 20 с после нача
после 30 с после нача
после 40 с после нача
после 50 с после нача
после 60 с после нача
после 70 с после нача
после 80 с после нача
после 90 с после нача
после 100 с после нача

важно исследовать роль различных по нейроанатомии медиаторных систем и вклад разных типов адрено- и дофаминорецепторов. Имеющиеся литературные данные пока не дают определенного ответа на этот вопрос.

Адаптивные реакции при длительном воздействии опиатов следует локализовать не только в системе рецепции — трансляции сигнала в данной клетке и в нейромедиаторных системах, которые модулируют через опиатные рецепторы, но и в самих опиоидных системах, продуцирующих эндогенные лиганды. Одной из удобных поведенческих моделей для оценки эндогенных опиоидных функций является стимуляционная аналгезия [Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Известно, что стимуляционная аналгезия (СА) имеет сходство с морфиной: интенсивный курс стимуляций ПСВ сопровождается развитием привыкания к СА и уменьшением эффекта морфина, а введение налоксона после 2-часовой стимуляции ПСВ провоцирует синдром отмены морфина [Williams D. A., Thorn B. E., 1984]. Усиление нисходящего тормозного контроля на сегментарный ноцицептивный вход за счет активации эндогенной анальгетической системы придают существенное значение в механизме болеутоляющего действия опиатов [Basbaum A. I. et al., 1983]. Следует полагать, что изменение функций этой регуляторной системы при хронической опиатной экспозиции может играть определенную роль в развитии толерантности к антиноцицептивному действию морфина.

А. С. Морозова провела серию экспериментов по анализу изменения СА при повторных введениях морфина. Антиноцицептивный эффект у крыс вызывали электростимуляцией ПСВ, болевую реакцию получали путем градуальной ЭС хвоста в течение 20 с. Проявление последовательно возникающих компонентов комплекса поведенческой реакции было следующим: напряжение хвоста, старт-реакция, тахипноэ, переступание лапами, поворот головы и прикосновение к электроду, укусы электрода, писк, вращения или побег, крик, грызение электродов. Интенсивность стимуляции, вызывающая начальные проявления (напряжение хвоста, старт-реакция, тахипноэ) была принята за порог. Генерализованная болевая эмоциональная реакция наблюдалась при увеличении интенсивности стимуляции до 5—6 порогов.

Для каждого животного были определены три индивидуальные интенсивности стимуляции ПСВ. «Пороговая стимуляция» устраняла некоторые компоненты эмоциональной реакции на боль. «Минимальная надпороговая стимуляция» устраняла большее количество эмоциональных компонентов, в то время как «максимальная надпороговая стимуляция» вызывала полное торможение ноцицептивных ответов. Ноцицептивная стимуляция хвоста появлялась через 5 с после начала стимуляции ПСВ.

Первая группа крыс получала морфина гидрохлорид 2 раза в день (12 мг/кг в 9—10 ч утра и 38 мг/кг через 5—6 ч после 1-й

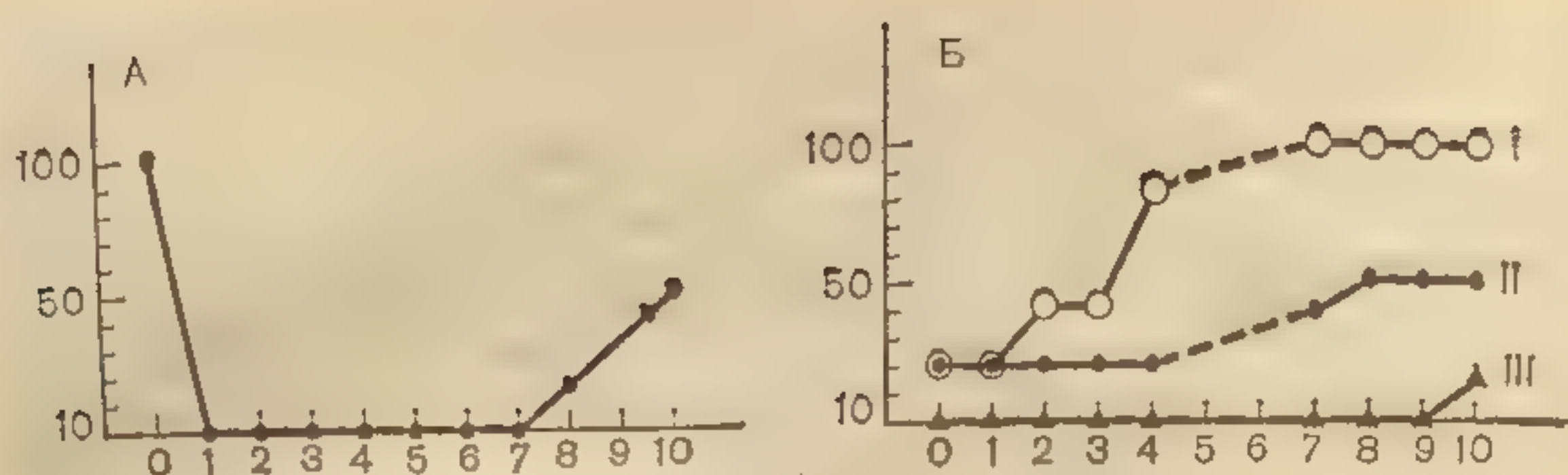


Рис. 48. Частота голосовой реакции в процентах при электроболе-вом раздражении хвоста крыс при повторном введении морфина. А — через 30 мин после внутрибрюшной инъекции морфина в дозе 12 мг/кг; Б — за 30—40 мин до введения морфина на фоне стимуляции мозга. I, II, III — возрастающие интенсивности стимуляции ПСВ. По оси ординат — частота возникновения крика в процентах; по оси абсцисс — дни эксперимента.

инъекции) в течение 10 дней. До и после цикла инъекций изучали зависимость доза — эффект с использованием морфина в дозах 3—24 мг/кг. Антиноцицептивное действие морфина определяли через 30 мин, а СА — через 4 ч после введения вещества. СА тестировалась и до «утренней» дозы морфина (14—17 час после «вечерней дозы»). На 10-й день животным внутрибрюшинно вводили налоксон в дозе 2 мг/кг на высоте действия морфина (30 мин) и СА тестировали до и через 15 мин после введения налоксона. Вторая группа крыс получала изотонический раствор натрия хлорида по аналогичной схеме.

В контрольной группе при использованном режиме стимуляций не было обнаружено толерантности к СА. Только один компонент комплексной болевой реакции при пороговом раздражении восстановился к 10-му дню экспериментов, в то время как общая структура реагирования после надпороговой стимуляции осталась неизменной.

Морфин в дозе 12 мг/кг устранял многие компоненты комплексной реакции на боль. В дальнейшем анальгетический эффект морфина ослабевал (рис. 48). На 10-й день препарат лишь подавлял некоторые аффективные проявления. Определение зависимости доза — эффект указало на сдвиг регрессионной линии вправо: ЭД₅₀ по влиянию на аффективные проявления боли составила 5 и 12,6 мг/кг соответственно до и после морфинизации.

Параллельно с возникновением толерантности к анальгетическому действию наблюдались изменения в спонтанном поведении крыс до введения «утренней» дозы. Птоз и пилоэрекция, «отряхивания мокрой собаки» и «скрежетание» зубами появились на 3—4-е сутки. Позже (7—8-й день) усилилась реакция на захват рукой. Толерантность к морфину развивалась одновременно с увеличением чувст-

Рис. 49. Изменения в генерализованной реакции после субкутанного введения 1 мл 1% раствора изотонического раствора натрия хлорида (контроль) и 1 мл 1% раствора морфина (эксперимент) на 3-й день эксперимента. На оси ординат — частота возникновения крика в процентах; по оси абсцисс — дни эксперимента. I, II, III — возрастающие интенсивности стимуляции ПСВ.

вительности к болевой стимуляции, введенный на 10-й день исследования. Известно, что эффект и способствовал «прыжковой активности» и усилению реакции.

Повторное введение морфина на 10-й день эксперимента. Наибольшее толерантное действие морфина на 3-й день раздражения ПСВ. На 3-й день с повышением реактивности ПСВ 7—8-е сутки стимуляции ПСВ титическим эффектом.

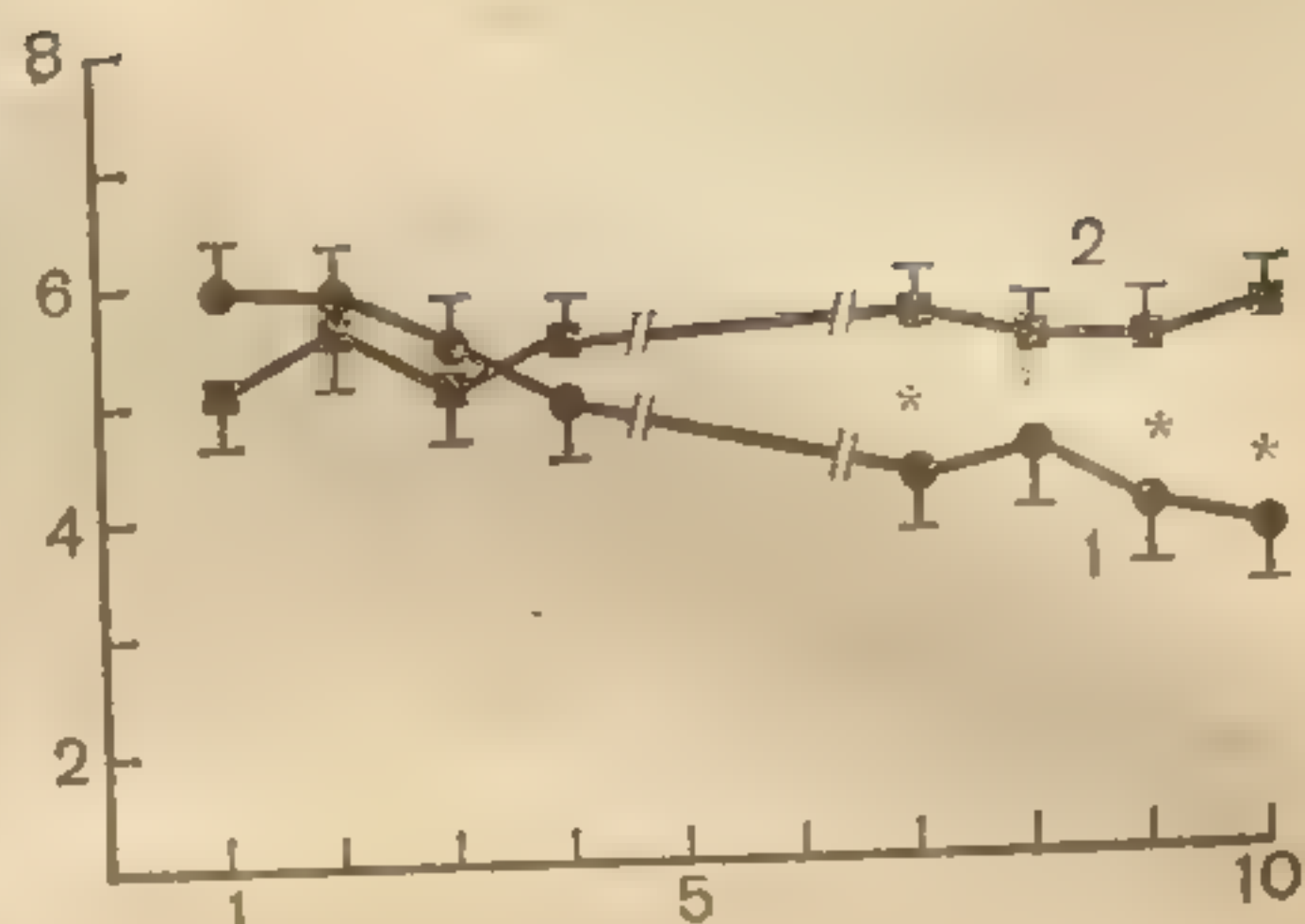
Изменения структуры реакции на раздражения были в 3-е сутки СА уменьшилась. Изменения СА через 4-е сутки были сходными.

В контрольной группе морфин блокировал СА, возникающий в ответ на стимуляцию ПСВ и частично антагонизировал стимуляцию (рис. 49). Налоксон не проявлял эффекта на электроболе.

Таким образом, в эксперименте на обезболивании. Экспериментальная перекрестная толерантность к болевой стимуляции в режиме, не в

Рис. 49. Изменения порогов генерализованной болевой реакции после субхронического введения морфина (1) и изотонического натрия хлорида раствора (2). Реакция тестировалась до «утренней» дозы морфина.

На оси ординат — интенсивность стимуляции в условных пороговых единицах. Одна единица вызывает первичный ответ (напряжение хвоста, стартовая реакция, тахипноэ). Генерализованная реакция — при 5—6-кратном увеличении интенсивности пороговой стимуляции.



вительности к болевому раздражителю (рис. 49). Налоксон, введенный на высоте действия морфина на 10-е сутки исследования, полностью устранял анальгетический эффект и способствовал возникновению синдрома «отмены» (прыжковая активность, груминг, «отряхивание мокрой собаки» и усиление реакции на захват рукой).

Повторное введение морфина значительно изменяло СА. Наибольшее торможение СА наблюдалось при пороговом раздражении ПСВ. На 3—4-й день животные реагировали повышением реактивности на болевые раздражители. На 7—8-е сутки стимуляция ПСВ не сопровождалась анальгетическим эффектом.

Изменения структуры болевой реакции при надпороговых раздражениях были менее сильными. Только на 7-е сутки СА уменьшалась. На 10-й день этот эффект был значительным для эмоциональных проявлений (см. рис. 49). Изменения СА через 4 и 16 ч после введения морфина были сходными.

В контрольной группе налоксон на 10-й день полностью блокировал СА, возникающую при пороговом раздражении ПСВ и частично антагонизировал эффекту обеих надпороговых стимуляций (рис. 50). У морфинотолерантных крыс налоксон не проявлял антагонизма с антиноцицептивным эффектом электростимуляции ПСВ.

Таким образом, в процессе повторного введения морфина к его обезболивающему действию постепенно развивалось привыкание. Эксперименты показали также выраженную перекрестную толерантность между опиатным обезболивающим действием и СА. В проведенных нами опытах повторная стимуляция антиноцицептивных зон производилась в режиме, не вызывающем развитие толерантности

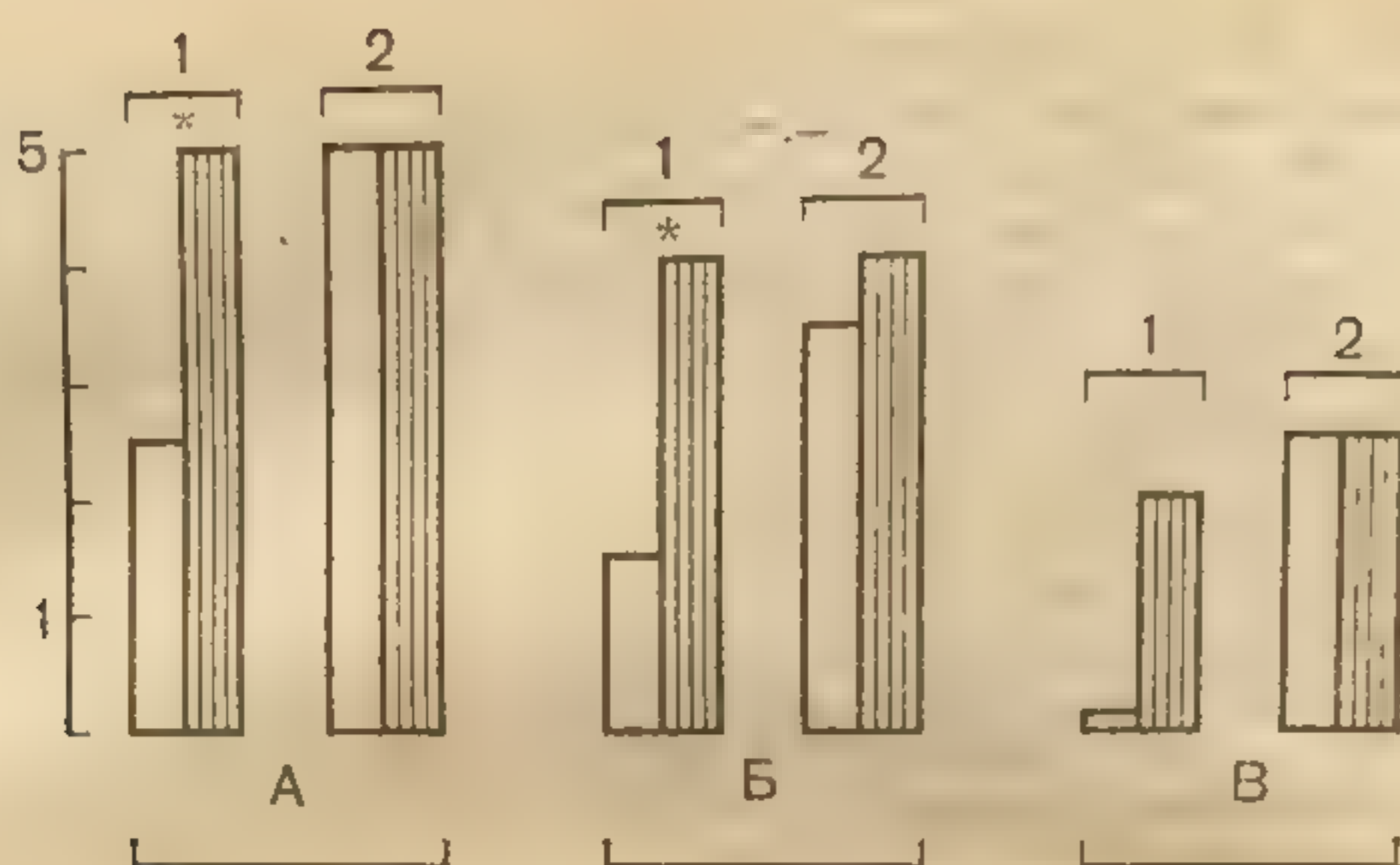


Рис. 50. Влияние налоксона на стимуляционную анальгезию после введения морфина и изотонического раствора натрия хлорида.

На оси ординат — интенсивность эмоциональной болевой реакции, выраженная как вероятность появления суммы признаков: укусы, писк, крик, вращения, грызение электродов. Максимальная реакция — 5 баллов: 1 — группа крыс, получавших изотонический раствор; 2 — группа крыс, получавших морфин. Светлый столбик — до, заштрихованный — после введения налоксона. А, Б, В — возрастающая интенсивность стимуляции ПСВ. Звездочкой обозначены достоверные изменения.

к СА в контрольной группе. В связи с этим обнаруженное уменьшение эффективности СА может рассматриваться как следствие хронической опиатной стимуляции и, таким образом, указывает на участие антиноцицептивных систем ствола мозга в развитии толерантности к морфину.

Анальгетический эффект морфина во всех случаях полностью устранялся налоксоном в использованной дозе (2 мг/кг). В контрольной группе животных налоксон оказывал отчетливое ослабляющее действие в отношении СА. Однако этот антагонизм носил частичный характер, особенно при более высокой интенсивности стимуляции ПСВ. Эти данные соответствуют представлениям о наличии как опиатных, так и неопиатных механизмов СА [Basbaum A. I. et al., 1983]. Полученные нами результаты показывают, что изменения произошли в опиатном компоненте СА в процессе хронической опиатной стимуляции. Следовательно, если эндогенные опиоиды участвуют в реализации СА, то состояние опиатной толерантности, видимо, снимает опиоидную составляющую супраспинального тормозного контроля восходящего ноцицептивного потока. Интересно, что именно в те сроки, когда проявляется привыкание к СА возникает и «абстинентная гипералгезия», механизм которой связывают с дефицитом супрасегментарных влияний через

систему ПСВ — ядра
го мозга [Emmett R.
Концепция дефицита
стимуляции экзотических
stein (1978) и связывает
фин от бездействия. Хр
провождается снижением
вадней энкефалиназы. У
соновый тест, использу
функции [Przewlowski R.
Gold M. S., Pottash A. L.
Вместе с тем, по мнению
данные пока противоречивы
в пользу этой предполо
Перспективы исследова
идных пептидов в развитии
TRH, MIF способны умень
некоторым фармакологичес
дорфина [Bhargava H. N.,
1982]. Возможно, что меха
состоит в предупреждении
частности со стороны деф
ситуация к действию а
торов).

Особый интерес предс
«антиопиоидной активнос
нальной жидкости толер
людей [Terenius L., 1984;
связывают с синтезом энд
в подобного фактора) м
вспомнить, что антагонис
ся меланскортиновые пеп
что в ПСВ располагаются
вительные к налоксону,
эффекты морфина. При
возбуждающие эффекты
ными рецепторами. През
опиатным рецепторам, в
рует (как и β -MSH) абст
да — предшественника
фией надпочечников, се
et al., 1981; Holt V. Na

систему ПСВ — ядра шва — нейроны заднего рога спинного мозга [Emmers R., 1984].

Концепция дефицита эндогенных опиоидов при воздействии экзогенных опиатов была сформулирована A. Goldstein (1978) и связывает этот дефицит с развитием «атрофии от бездействия». Хроническое введение морфина сопровождается снижением содержания β -эндорфина, активирующей энкефалипазы, у героиноманов нарушается налоксоновый тест, используемый для оценки эндорфиновой функции [Przewlocki R. et al., 1979; Herz A., 1980; Gold M. S., Pottash A. L. C., 1981; Höllt V. et al., 1981]. Вместе с тем, по мнению L. Terenius (1984), имеющиеся данные пока противоречивы и достоверно не свидетельствуют в пользу этой привлекательной гипотезы.

Перспективны исследования о роли эндогенных неопиоидных пептидов в развитии толерантности. Известно, что TRH, MIF способны уменьшать развитие толерантности к некоторым фармакологическим эффектам морфина и β -эндорфина [Bhargava H. N., 1981; Bhargava H. N., Kim H. S., 1982]. Возможно, что механизм анти толерантного действия состоит в предупреждении контрадаптивной реакции, в частности со стороны дофаминергической системы (сенситизация к действию агонистов дофаминовых рецепторов).

Особый интерес представляют сведения об усилении «анти опиоидной активности» ткани мозга и цереброспинальной жидкости толерантных к морфину животных и людей [Terenius L., 1984; Lu G. et al., 1985]. Этот феномен связывают с синтезом эндогенных антагонистов (налоксоподобного фактора) морфина. В этой связи уместно вспомнить, что антагонистами опиатных лигандов являются меланокортиновые пептиды. Y. F. Jacquet (1978) считал, что в ПСВ располагаются опиоидные рецепторы, чувствительные к налоксону, ответственные за возбуждающие эффекты морфина. При толерантности изменяется чувствительность μ -рецепторов, и на первый план выступают возбуждающие эффекты морфина, опосредованные указанными рецепторами. Предполагали, что лигандом этих рецепторов являлся АКТГ. Данный гормон имеет сродство к опиатным рецепторам, вызывает гипералгезию, провоцирует (как и β -MSH) абстинентные симптомы. Хроническое введение морфина ведет к усилению образования пептида — предшественника АКТГ, сопровождается гипертрофией надпочечников, секрецией кортикоидов [Bertolini A. et al., 1981; Höllt V. Haarman I., 1985].

Экспериментальный опиатный абстинентный синдром

Исследование синдрома зависимости сталкивается с методологической сложностью, которая была обозначена Н. О. J. Collier (1973) как «принцип неопределенности», заключающийся в невозможности выявить изучаемое явление без прекращения воздействия наркотика. Обычно состояние зависимости определяют по поведенческим или физиологическим сдвигам, возникающим после отмены наркотика или введения его антагонистов (налоксон, налорфин, леваллорфан), вызывающих так называемую преципитированную абстиненцию). После работ F. Huidobro и C. Maggiolo (1961) и E. Way и соавт. (1969) общепризнанными показателями зависимости у грызунов стали прыжковая активность, вызванная введением антагонистов, которая удобна для количественного учета и коррелирует со степенью толерантности по обезболивающему действию морфина. Детально исследовали проявления морфинной абстиненции у крыс J. Bläsing и соавт. (1973), выделившие «доминантные» симптомы (в частности, выпрыгивания), возрастающие пропорционально дозе наркотика и антагониста, и «рецессивные» (например, отряхивания), выраженные сильнее при умеренной степени зависимости. Помимо указанных признаков, отмечают птоз, диарея, ринорея, саливация, слезотечение, «скрежетание» зубами, гипотермия, пилоэрекция, гипералгезия, изменения двигательной активности, агрессивность, эрекция и эякуляция, зевание, «корчи». Разные симптомы зависимости имеют неодинаковые пороги возникновения. ЭД₅₀ налоксона для таких симптомов, как птоз, диарея составляет 1 мг/кг, а для отряхивания — 4 мг/кг [Wei E. L. et al., 1973]. Процесс зависимости закрепляется с увеличением продолжительности контакта с наркотиком, что проявляется в снижении доз антагонистов, необходимых для провокации абстинентного синдрома.

Следует отметить, что природа и специфичность абстинентных симптомов остаются неясными. Так, отряхивания и агрессивность не специфичны для синдрома отмены опиатов, так как наблюдаются и после хронического введения нейролептиков; отряхивания могут отмечаться после опускания в воду крыс на фоне действия пентобарбитала, причем морфин их подавляет. Аналогичные наблюдения сделаны в опытах с 5-окситриптофаном. «Доминантные» симптомы (выпрыгивания и «стучание» зубами) имити-

руются введением налоксона на фоне ингибиторов фосфо-
диэстеразы (так называемый квазиабстинентный синд-
ром), причем последние потенцируют эти симптомы при
морфинной абстиненции.

Особый интерес представляют гипералгезия и гипер-
эмоциональность при отмене морфина, поскольку они бли-
же к явлениям психического дискомфорта, характеризую-
щего «психическую», а не «физическую» зависимость.
В наших исследованиях [Коваленко В. С. и др., 1984] было
показано, что задержки введения морфиноподобного апа-
гетика А-1079 характеризуются прогрессирующей сенси-
билизацией к ноцицептивному и эмоциональному раздра-
жителям. С помощью метода множественной пошаговой
регрессии были выявлены факторы, влияющие на выра-
женность сдвигов. Снижение порога болевой локализации и
побега было сильнее выражено у животных с исходно бо-
лее сильной реакцией на тактильный раздражитель, а по-
вышенная исходная реактивность на тактильный стимул
давала значительный прирост на этот же раздражитель по
мере увеличения зависимости. У животных с исходно низ-
кой эмоциональной реактивностью не снижались пороги
агрессивной реакции, а высокая исходная эмоциональная
реактивность приводила к более выраженному проявлению
в абстинентном периоде агрессии на провокацию и реак-
ции «испуга» на неожиданный звуковой сигнал. Таким
образом, выраженность абстинентных изменений эмоцио-
нально-аффективных признаков болевой реакции на небо-
левые стимулы определяется во многом исходными пока-
зателями эмоциональной реактивности животных, что
представляет определенную прогностическую ценность.

Мыши-самцы массой 18—24 г. были разделены на одну конт-
рольную и 5 экспериментальных групп по 10 животных в каждой.
Контрольная группа ежедневно получала по две инъекции изото-
нического раствора натрия хлорида. Животным экспериментальных
групп первые 2 дня подкожно вводили раствор морфина гидрохло-
рида в дозе 20 мг/кг 2 раза в день, следующие 2 дня — в дозе 60 мг/
кг дважды в сутки и на 5—6-й день — в дозе 180 мг/кг двукратно.
После 2-дневного введения морфина в дозе 180 мг/кг 2 раза в день
отмечалась резкая интоксикация и в связи с этим доза препарата
была снижена до 120 мг/кг дважды в сутки; введение продолжалось
в течение 6 дней. На 6-й день вечерняя инъекция была отменена
и утром на 7-е сутки поведение мышей определяли по программе
тестов для изучения абстинентного синдрома. После проведения
тестов животные вновь получали морфин. Проверка симптомов су-
точной абстиненции и исследование эффекта препаратов проводи-
лись в дальнейшем через каждые 2 дня интоксикации на 3-й. При
определении действия препаратов показатели, полученные после
их введения на фоне лишения морфина, сравнивались с показате-

лями, определенными у этих же мышей в период предыдущей абстиненции после введения изотонического раствора натрия хлорида. Действие каждого препарата исследовалось не менее чем на двух группах животных.

У всех животных до начала опыта и во время абстиненций проверяли массу тела, ректальную температуру, прыжковую активность за 10 мин при помещении мышей в стеклянные цилиндры. Определяли также показатели активности мышей в «открытом поле». Каждое животное поочередно помещали в специальную темную стартовую камеру в центр ярко освещенного квадратного поля с отверстиями, расчерченного на квадраты. Регистрировали латентный период выхода в поле, число заглядываний в отверстия (ЗВО), число пересечений квадратов (ЧПК), подъемов на задние лапы (ПЗЛ), актов груминга и дефекации.

Н. А. Паткина исследовала влияние некоторых фармакологических препаратов на экспрессию опиатного абстинентного синдрома.

В контрольной группе масса тела животных за период эксперимента увеличилась, а в экспериментальных группах во время первой абстиненции уменьшилась по сравнению с исходным, это изменение достоверно отличалось от изменения массы тела мышей контрольной группы за это же время. Сразу после введения морфина в дозе 120 мг/кг у мышей развивалась стереотипная двигательная активность, сменяемая застываниями в необычных позах. В каждой группе определился лидер, который обычно сразу же после инъекции преследовал своих «соседей», производя атаки с сильными укусами, в результате чего на спинах многих мышей появились раны. У 2 лидеров наблюдались также попытки посадки на самцов в своей группе, при этом у них отмечалась эрекция. В контрольной группе не обнаружено усиления конфликтности в период опыта. После инъекций морфина у животных снижалась ректальная температура, причем у лидеров она понижалась в наименьшей степени, что, вероятно, было связано с их большей активностью. Во время абстиненции ректальная температура была также ниже исходного уровня.

В период морфинной абстиненции, наряду с уменьшением массы тела и снижением температуры, у мышей наблюдались изменения показателей активности в «открытом поле» (табл. 28). При этом отмечалось резкое снижение горизонтальной активности, увеличение вертикальной активности и ЗВО, укорочение латентного периода выхода из стартовой камеры. В контрольной группе тесты «открытого поля» повторялись так же часто, как и в экспериментальных группах, но при сравнении первого и последнего тестов не было выявлено достоверных изменений активно-

Изменение показателей активности

Сравниваемые периоды в факторы опыта	
Последний контроль в сравнении с первым (контрольная группа)	+3,5±
Период абстиненции в сравнении с контролем	-2,2±
Последняя абстиненция в сравнении с первой Морфин (10 мг/кг) на фоне абстиненции в сравнении с изотоническим раствором	-3,9±
Бутироксан (10 мг/кг) на фоне абстиненции	-21,2±
Пирроксан (10 мг/кг) на фоне абстиненции	-6,7±
Карбидин (10 мг/кг) на фоне абстиненции	-18,8±
Феназенам (20 мг/кг) на фоне абстиненции	-23,6±

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

сти, в то время как для характера еще меньшая горизонтальная двигательная активность выявил достоверность влияния в «открытом периоде». Сочетание гра- влияло на ЧПК. В пер- руках, гипералгезия, по- проявлявшаяся

Таблица 28

Изменение показателей активности мышей в «открытом поле»

Сравниваемые периоды и факторы опыта	Число пересечений квадратов «поля»	Число подъемов на задние лапы	Число заглядываний в отверстия
Последний контроль в сравнении с первым (контрольная группа)	$+3,5 \pm 6,6$	$+0,3 \pm 4,6$	$+2,6 \pm 3,2$
Период абстиненции в сравнении с контролем	$-29,6 \pm 4,7$ ***	$+5,0 \pm 2,3$ *	$+2,5 \pm 0,8$ **
Последняя абстиненция в сравнении с первой	$-6,4 \pm 2,5$ *	$-3,1 \pm 3,4$	$+1,35 \pm 1,6$
Морфин (10 мг/кг) на фоне абстиненции в сравнении с изотоническим раствором	$-3,9 \pm 8,7$	$-22,1 \pm 6,4$ **	$-7,4 \pm 2,6$ *
Бутироксан (10 мг/кг) на фоне абстиненции	$-24,2 \pm 5,0$ **	$-13,0 \pm 2,6$ **	$-7,2 \pm 1,6$ **
Пирроксан (10 мг/кг) на фоне абстиненции	$-6,7 \pm 9,3$	$-16,2 \pm 5,6$ *	$-5,8 \pm 2,7$
Карбидин (10 мг/кг) на фоне абстиненции	$-18,8 \pm 5,9$ *	$-9,3 \pm 5,9$	$-4,0 \pm 2,2$
Феназепам (20 мг/кг) на фоне абстиненции	$-23,6 \pm 6,7$ *	$-18,0 \pm 8,5$	$-5,0 \pm 2,5$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

сти, в то время как для последней абстиненции была характерна еще меньшая, чем при первом тестировании, горизонтальная двигательная активность. Дисперсионный анализ выявил достоверный характер влияния повторных тестирований в «открытом поле» на ЧПК, ЗВО и достоверность влияния абстиненции на ЧПК, величину латентного периода. Сочетание градаций обоих факторов значительно влияло на ЧПК. В периоде абстиненций у мышей отмечались гипералгезия, повышенная реактивность при взятии руками, проявлявшаяся пискom, попытками укунить и вырваться из рук, повышенной агрессивностью.

Число прыжков в стеклянных цилиндрах было достоверно выше при абстиненции, чем в контроле (соответственно $7,6 \pm 1,9$ и $1,1 \pm 0,6$). Отличие по этому показателю первой абстиненции от последней не было достоверным, однако дисперсионный анализ по однофакторной схеме показал достоверность активирующего влияния продолжительности интоксикации на прыжковую активность мышей в период абстиненции.

Морфин в дозе 10 мг/кг подавлял у абстинентных мышей вертикальную активность и ЗВО (см. табл. 28), увеличивал латенцию выхода в «открытое поле». У части животных появлялась неаправленная мажежная активность, для других более характерной была двигательная заторможенность и в связи с этим не выявилось общей направленности изменения горизонтальной активности. Прыжковая активность в периоде абстиненции полностью подавлялась после введения препарата (табл. 29). Устранялись и другие симптомы лишения морфина (отряхивания, пилоэрекция, сгорбливание, птоз, диарея).

Таблица 29

Изменение прыжковой активности мышей в периоде абстиненции под влиянием исследованных препаратов

Препарат	Дозы, мг/кг	Изменение числа прыжков (в процентах от контроля)
Морфин	10	—100,0 ***
Пирроксан	10	— 50,0 **
Бутироксан	10	— 43,8 *
Карбидин	10	— 39,0 *
Феназепам	20	— 11,4

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Как видно из табл. 28, пирроксан (10 мг/кг) и бутироксан (10 мг/кг) отчетливо уменьшали вертикальную двигательную активность, увеличенную во время абстиненции. Для карбидина (10 мг/кг) и феназепама (20 мг/кг) также была характерна тенденция к уменьшению этого показателя. Все исследованные препараты приводили к снижению числа ЗВО, однако только бутироксан вызывал достоверное изменение. За исключением карбидина все препараты приводили к достоверному увеличению латенции выхода в «открытое поле», укороченному в период абстиненции. Все

исследованные вещества, кроме пирроксана, при этом значительно угнетали горизонтальную активность, уже существенно сниженную при лишении морфина.

Прыжковая активность достоверно снижалась после введения исследованных препаратов, за исключением феназепама (см. табл. 29). Однако феназепам в наибольшей степени угнетал проявления отрицательной эмоциональной реакции (поворот, писк, укусы) на инъекцию и взятие руками в период лишения.

Таким образом, наиболее полное подавление абстинентного синдрома наблюдалось после введения морфина. Оно затрагивало все его поведенческие и соматовисцеральные проявления. Пирроксан, бутироксан и карбидин также подавляли проявления синдрома отмены, в частности, прыжковую активность, активацию исследованной реакции в «открытом поле», отряхивания. Вместе с тем не все поведенческие симптомы абстиненции (например, птоз, позные реакции, гипералгезия, диарея) достоверно уменьшались. Таким образом, имитация действия морфина у этих препаратов была неполной и фрагментарной — часть симптомов не подавлялась, тогда как другие угнетались в разной степени (сдвиги в тесте «открытого поля» сильнее, чем в тесте с выпрыгиванием).

В генезе морфинного абстинентного синдрома придают существенное значение КХА-ергическим механизмам. Синдром ослабляется после блокады порадрениновых рецепторов фепоксибензаминном, децлеции КХА оксидофамином, усиливается блокадой моноаминоксидазы и захвата порадренина. Поскольку пирроксан, бутироксан и карбидин являются веществами центрального антиадренергического действия, можно думать о связи их «антиабстинентного» эффекта с влиянием на центральные адренергические процессы. Вместе с тем создается впечатление, что уменьшение интенсивности синдрома отмены в определенной степени связано с общедепрессивными эффектами данных соединений (в контроле препараты уменьшают ориентировочно-исследовательскую реакцию). В этом смысле препараты выступают не в роли «заменителей» морфина, а средств, уменьшающих поведенческие и соматовисцеральные симптомы абстиненции.

Важная роль адренергических систем получила подтверждение и в практике клинической наркологии. M. Gold развил концепцию о связи опиатного абстинентного синдрома с «растормаживанием» системы восходящих адренергических проекций из области «голубого пятна»

[Gold M. S., Pottash A. L. C., 1981]. Опиаты оказывают тормозное действие на эту систему, а при их отмене контр-адаптивная реакция выступает на первый план. Действительно, клонидин — препарат, обладающий способностью понижать выход адренергического медиатора за счет влияния на ауторецепторы, оказался эффективным средством подавления абстинентного синдрома. Вместе с тем, учитывая нестроту проявлений синдрома отмены, следует ожидать участия и других медиаторных систем в его экспрессии. Например, серотонинергические процессы важны в происхождении абстинентных отрываний [Kruszewska A., Langwiski R., 1983].

Феназепам не вызывал отчетливого изменения картины абстиненции. Однако он уменьшал проявления раздражительности и агрессивности у абстинентных животных. Это действие можно сопоставить с облегчением картины абстиненции при алкоголизме [Иванец Н. Н. и др., 1978]. Видимо, эмоциотропное действие препарата является главным в коррекции психопатологических проявлений абстинентного синдрома.

Следует учитывать, что морфинный абстинентный синдром представляет весьма разнородную по генезу и проявлениям комбинацию симптомов, связанных с различными физиологическими регуляторными процессами. Гипералгезия, агрессивность, эрекция и эякуляция, диарея и другие симптомы достаточно иллюстрируют множественность функций, участвующих в выражении синдрома. Многие симптомы связывают с активацией реакции избегания (прыжки), усилением центральных механизмов теплоотдачи и теплопродукции (гиперсаливация, смачивание тела слюной, характерная поза, пилоэрекция, дрожь, «стучание» зубами, отряхивания) [Wey F. et al., 1981]. У людей налоксон на фоне действия морфина вызывает ощущение холода и желание убежать [Jones R. T., 1980]. Можно получить селективно какой-либо из симптомов, например, гипералгезию или прыжковую активность, при локальной инъекции налоксона в ПСВ [Wilcox R. E. et al., 1979; Bozarth M., 1983]. В связи с этим вполне понятными становятся полученные нами данные о парциальном характере действия фармакологических веществ. Только морфин — «первопричина» абстинентных сдвигов — может вызвать полное торможение всех симптомов синдрома отмены. Данные проведенного нами эксперимента согласуются также с фактом торможения «абстинентной активации» и усиления «абстинентной депрессии» эмоционально-пози-

тивных реакций у морфинзависимых крыс при введении прекурсора КХА — D,L-ДОФА (см. главу 3). В общем поведении при этом отмечалось усиление признаков морфинного абстинентного синдрома (отряхивания, потягивания, зевание, диарея).

На современном этапе знаний природу опиатной зависимости, видимо, наиболее точно определил Н. О. J. Collier (1983), который характеризовал ее как нейрональное возбуждение, индуцированное для противодействия постоянному или повторному угнетению опиоидами, экзогенными или эндогенными, нейрона, имеющего специфические опиоидные рецепторы. Зависимость вырабатывается при введении не только морфина, но и эндогенных опиоидов, симптомы отмены могут наблюдаться после введения налоксона на фоне стресс-ситуаций, мобилизующих опиоидную систему. Н. О. J. Collier рассматривает зависимость как физиологический механизм активации, например при первом вдохе после рождения, пробуждении животных после зимней спячки. Опиатная зависимость с его точки зрения является преувеличенной копией естественной зависимости от эндогенных опиоидов, которая может служить физиологическим механизмом быстрого прекращения состояния нейронального угнетения, в том случае, если продолжение этого угнетения становится опасным. Таким образом, зависимость представляет собой состояние подпорогового возбуждения нейрона, имеющего опиатные рецепторы, выявляющееся при прекращении воздействия опиоида. Этот механизм может быть усилен толерантностью.

Развитие толерантности и физической зависимости — не строго синхронный процесс. В проведенных нами опытах отмечалось временное соответствие толерантности к болеутоляющему эффекту морфина и абстинентной гипералгезии. Привыкание к апальгетическому действию морфина коррелирует с развитием таких признаков зависимости, как прыжковая активность, уменьшение массы тела, диарея, эйякуляция, «скрежетание» зубами, но не саливация, изменение температуры, ринорея [Mucha R. et al., 1979]. С позиций изложенных выше представлений о генезе зависимости она может при достаточно чувствительных методах оценки выявляться раньше, чем толерантность. Действительно, как отмечалось в главе 3, изменение РСС мозга абстинентного типа после введения налоксона отмечается уже после первых введений ДАМ или морфина. Прыжковая активность при достаточной дозе антагониста может провоцироваться уже после однократного введения

морфина [Koserksy D. S. et al., 1976]. «Острая» зависимость нейронов заднего рога от морфина без привыкания отмечается после однократной микроинъекции наркотика [Johnson S. M., Duggan A. W., 1984].

Таким образом, между процессами привыкания и зависимости можно выделить два варианта взаимоотношений. В ответ на длительную опийную экспозицию может развиваться «селективная» толерантность, в основе которой лежит механизм рассогласования рецепторных и эффекторных молекул. Этот механизм наиболее подробно изучен на моделях *in vitro* [Wüster M. et al., 1985]. Вторым вариантом заключается в выработке контрадаптивной реакции на уровне данной функциональной единицы (аутоадаптивная реакция) или сопряженных нейромедиаторных систем (гетероадаптивная реакция).

В зависимости от сроков или интенсивности фармакологического воздействия синдром зависимости, выявляемый по картине абстинентной реакции, может сочетаться с толерантностью или предшествовать ее формированию.

Глава 6

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИ

Психическая зависимость
наркоманическое при
соединениям психотроп
важную медицинскую
решение этой проблемы
тальных моделей данн

интересных как с целью
потенциала биологичес

выяснения причин и
Сам по себе термин «

значения патологическ

только медицинские, п

или (см. главу 1), по

о воспроизведении на

или как таковых. Вме

тм в этого заболевания

или процесса, которые

лирванню (синдром

ской зависимости, изм

зем, реальным объект

гут быть биологическ

мические, психофизи

фармакологическо

нию, и клеток мозга.

Современный про

тельности, реализа

анализу поведения и

сы предметом объек

Вопрос о причинах

затрагивает фундам

ских мотиваций. «Т

ся приобретенной, с

формирова

ане

Глава 6

ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПАТОГЕНЕЗА ТОКСИКОМАНИЙ

Психическая зависимость от фармакологических средств и наркоманическое пристрастие к препаратам и химическим соединениям психотропного действия представляют собою важную медицинскую и социальную проблему. Научное решение этой проблемы требует разработки экспериментальных моделей данного патологического состояния на животных как с целью предсказания токсикоманического потенциала биологически активных веществ, так и для выяснения причин и механизмов развития пристрастия. Сам по себе термин «наркомания» используется для обозначения патологического состояния человека и имеет не только медицинские, но и социально-юридические критерии (см. главу 1), поэтому, очевидно, не следует говорить о воспроизведении на лабораторных животных токсикоманий как таковых. Вместе с тем наличие клинических симптомов этого заболевания позволяет выявить такие признаки процесса, которые подлежат экспериментальному моделированию (синдромы психической зависимости, физической зависимости, измененной реактивности). Таким образом, реальным объектом лабораторного исследования могут быть биологические (нейрофизиологические, нейрохимические, психофизиологические) основы взаимодействия фармакологического вещества, вызывающего токсикоманию, и клеток мозга.

Современный прогресс науки о высшей нервной деятельности, реализация принципов системного подхода к анализу поведения позволили сделать психические процессы предметом объективного физиологического изучения. Вопрос о причинах пристрастия к химическим веществам затрагивает фундаментальные аспекты теории биологических мотиваций. «Токсикоманическая» мотивация является приобретенной, она не может базироваться на специфических преформированных нервных механизмах. Более того, распространенность полинаркоманий, наличие наркотического действия у широкого круга психотропных

средств указывают на определенный элемент неспецифичности психофизиологического механизма наркоманического пристрастия. В связи с этим представлялось логичным связать феномен пристрастия с фармакологической модуляцией эмоционально-подкрепляющих систем мозга (систем положительного и отрицательного подкрепления), выполняющих базальные оценивающие функции при взаимодействии организма с факторами среды.

Исходная теоретическая предпосылка авторов сделала необходимой разработку адекватных моделей оценки функций систем отрицательного (эмоционально-негативных, эмоционально-стрессорных систем) и положительного (эмоционально-позитивных систем) подкрепления и сравнительное исследование на этих моделях эталонных веществ, имеющих токсикоманический потенциал. Собственный опыт изучения показывает, что объективная оценка эмоциональных состояний животных достигается при использовании двух методических приемов: определения реакции на тест-стимулы на фоне ЭС эмоциогенных зон мозга и определения отношения животного к эффекту раздражения с помощью условных оперантных реакций, позволяющих управлять стимулом. Этот методический подход в сочетании с учетом возможного числа поведенческих параметров позволил провести адекватную оценку функций эмоционально-оценочных систем мозга.

«Эйфоризирующее» действие наркотиков в эксперименте на животных

Выполненные эксперименты показали, что общим свойством веществ с токсикоманическим потенциалом является способность активировать реакцию электрического самораздражения мозга. Специфичность действия доказывается тем, что не выявляется корреляция между лекарственной активацией СС и облегчением спонтанных двигательных реакций или проявлениями стереотипного поведения. Эффект фармакогенной активации системы «награды» отражается в основных показателях ее функции и в целом соответствует увеличению позитивного «заряда» (табл. 30).

Вещества первично депрессивного действия (опнаты, барбитураты, бензодиазепины, этанол) могут, наряду с увеличением числа самораздражений, повышать число длительных и «сверхдлительных» нажатий на педаль, что сочетается с проявлениями «опьянения» в общем поведении. Если сопоставить эти наблюдения с данными об отсут-

Сравнительное исследование
самостоятельного и условно-
позитивного поведения

Поведение

Число самораздражений
Отношение числа нажатий
к числу самораздражений
Число нажатий
Средняя длительность нажатий
(позитивная СС)
Средняя длительность нажатий
на педаль (негативная СС)
Общее время стимуляции

Модальная длительность
нажатий
Экспесс моды нажатий
Число длительных нажатий

Модальная длительность
пауз
Экспесс моды пауз
Число длительных пауз
Латенция реакции возвра-
щения (локомоторная СС)
Общее поведение при СС:
Эмоциональное возбужде-
ние
Изменение горизонталь-
ной и вертикальной ак-
тивности, груминг

Прочее

Реакция на прекращение
опыта
Латенция начала реакции
СС

Таблица 30

Сравнительное изменение показателей реакции электрической самостимуляции при действии веществ с аддиктивным потенциалом и увеличении интенсивности раздражения в «позитивном» диапазоне

Показатели РСС	Изменение показателей реакции СС при	
	увеличении силы тока в «позитивном» диапазоне	введении вещества, вызывающего токсикоманию
Число самораздражений	Увеличивается	Увеличивается
Отношение числа нажатий к числу самораздражений	Увеличивается	Увеличивается
Сила нажатий	Увеличивается	Увеличивается
Средняя длительность нажатий (педальная СС) и средняя длительность замыкания цепи (локомоторная СС)	Не изменяется или уменьшается	Не изменяется или уменьшается
Общее время стимуляции	Возрастает или не изменяется	Возрастает или не изменяется
Модальная длительность нажатий	Укорачивается	Укорачивается
Экссесс моды нажатий	Возрастает	Возрастает
Число длительных нажатий	Уменьшается	Уменьшается или возрастает (психодепрессанты)
Модальная длительность пауз	Укорачивается	Укорачивается
Экссесс моды пауз	Возрастает	Возрастает
Число длительных пауз	Уменьшается	Уменьшается
Латенция реакции возвращения (локомоторная СС)	Укорачивается	Укорачивается
Общее поведение при СС:		
Эмоциональное возбуждение	Возрастает	Возрастает
Изменение горизонтальной и вертикальной активности, груминг	Уменьшается или возрастает в зависимости от изменения длительности пауз	Уменьшается или возрастает в зависимости от изменения длительности пауз
Прочее	Возможно появление отряхиваний, кусаний, чиханий, грызений и др.	Возможно появление отряхиваний, кусаний, чиханий, грызений и др.
Реакция на прекращение опыта	Сопротивление (особенно отчетливо у кошек)	Сопротивление (особенно отчетливо у кошек)
Латенция начала реакции СС	Укорачивается после «затравочной» стимуляции	Укорачивается

вии активизирующего СС действия у психотропных соединений, к которым не развивается пристрастие [Вальдман А. В. и др., 1976], то представляется обоснованным заключение о том, что лекарственная активация эмоционально-позитивных систем мозга является экспериментальным эквивалентом «эйфоризирующего» эффекта веществ, вызывающих токсикоманию у человека, а исследование характера действия фармакологического препарата на реакцию СС может быть использовано для предсказания токсикоманического действия химических соединений.

В табл. 31 приведены ЭД₅₀ некоторых веществ по способности активировать СС латерального гипоталамуса крыс

Таблица 31

Дозы веществ, вызывающих токсикоманию, которые облегчают РСС на 50% (контроль 100%)

Вещество, ммоль/кг	ЭД ₅₀ при введении	
	внутрибрюшинном	внутривенном
Фенамин	$2,6 \cdot 10^{-3}$	$0,6 \cdot 10^{-3}$
ДАМ	$5,6 \cdot 10^{-3}$	$0,2 \cdot 10^{-3}$
Морфин	$7,1 \cdot 10^{-3}$	$0,8 \cdot 10^{-3}$
Кокаин	$2,7 \cdot 10^{-2}$	$1,1 \cdot 10^{-2}$
Этанол	$224,0 \cdot 10^{-1}$	$151,3 \cdot 10^{-1}$

при внутрибрюшинном и внутривенном введении. Видимо, не случайно максимальный психотропный эффект при введении препаратов (морфин, ДАМ, фенамин, кокаин, барбитураты) токсикоманы достигают путем внутривенного введения. Интенсивность позитивного эффекта, таким образом, является функцией крутизны его нарастания, что сочетается с отличиями в скорости наступления активизирующего действия на систему «награды».

Первично-подкрепляющее действие наркотиков, очевидно, базируется на их способности облегчить функции системы «награды». Усиление эмоционально-позитивных реакций вызывает увеличение «цепы подкрепления» при электрическом раздражении мозга, т. е. в известной степени в этом случае достигается эффект совместной — электрической и фармакологической — стимуляции системы положительного подкрепления. При РВС отсутствует ЭС, поэтому в данном случае можно говорить о своего рода «химической» СС. Характер оперантной реакции при РВС

в «контролируемом» режиме отличается чередованием периодов активности и покоя. Если производить сочетание РВС и СС таким образом, что каждое нажатие на педаль приводит к раздражению мозга и поступлению в вену микродозы вещества, то график оперантной реакции также будет иметь волнообразный характер. Кривая доза — эффект по влиянию ВВТ на СС имеет обычно куполообразную конфигурацию и характеризуется снижением числа самораздражений при дозах, вызывающих кататонию, стереотипию или двигательную дискоординацию. Однако при РВС животные могут доводить себя до сильной степени интоксикации. Эта особенность коренным образом отличается угнетение СС, вызываемое пейролептиками, от торможения оперантной реакции на фоне действия больших доз наркотиков. Таким образом, фармакологическая «сенсбилизация» системы положительного подкрепления отражается эффективным возрастанием показателей РСС с достижением на определенном уровне эффекта «насыщения», при котором ЭС уже не оказывает аддитивного действия с эффектами химической стимуляции.

В опытах по изучению влияния фармакологических веществ — анализаторов на эмоционально-позитивный эффект морфина было показано, что блокада этого эффекта достигается с помощью антагониста опиатных рецепторов и веществ, нарушающих моноаминергические, особенно КХА-ергические, процессы.

Препараты антикатехоламинового действия сами по себе в той или иной степени снижают число самораздражений мозга. В зависимости от дозы СС начинается либо спонтанно, но затем снижается или угасает, имитируя эффект неподкрепления, или же нарушается инициация оперантной реакции и требуются провоцирующие стимулы или «затравочные» стимуляции. Таким образом, эти соединения вызывают снижение «драйвиндуцирующего» действия ЭС гипоталамуса. Вместе с тем действие налоксона является собой пример более селективного антагонизма, поскольку устраняет только опиатную эмоционально-позитивную активацию. Следовательно, можно представить два варианта фармакологического контроля гедонического эффекта опиатов (рис. 51). Первый вариант контроля (неспецифический) направлен на физиологическую систему, являющуюся конечным субстратом, исполнительным механизмом реализации эффекта наркотика. При этом не имеют значения те многозвенные триггерные процессы, которые прямо или опосредованно, первично или вторично «за-

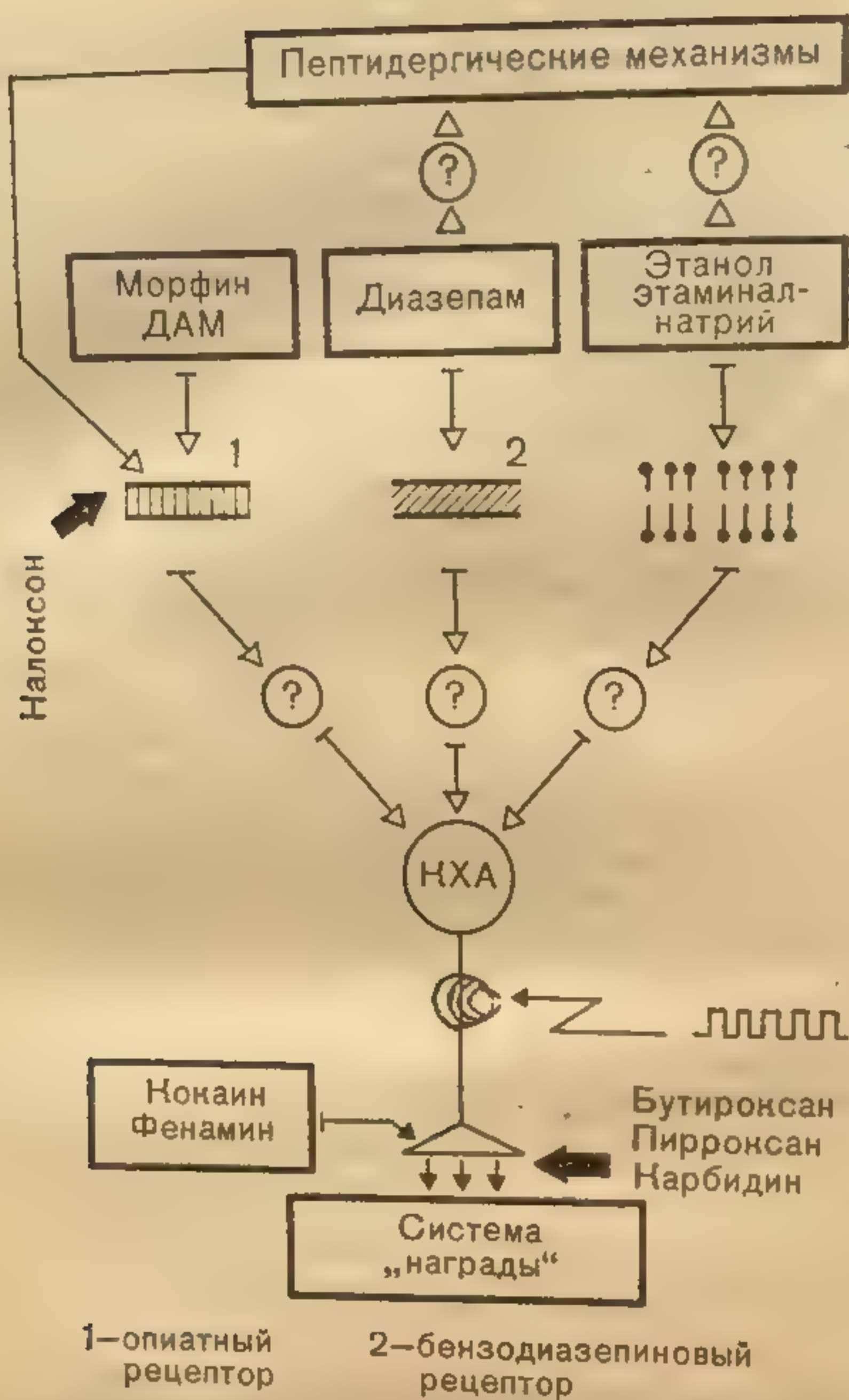


Рис. 51. Взаимодействие веществ с аддитивным потенциалом и их антагонистов. Объяснение в тексте.

пускают» систему «награды». Такой контроль изменяет тоническую регуляцию мотивационных процессов и по этой причине может иметь более широкое действие, нежели избирательное снижение влечения к наркотику. Вместе с тем специфический фармакологический контроль ориентирован на начальное звено, инициирующее цепь нейрохимических и нейрофизиологических сдвигов, вызываемых наркотиком, в данном случае на опиатные рецепторы.

Препараты антиадренергического действия антагонизируют также эмоционально-позитивной активации, вызываемой другими наркотическими веществами.

Свидетельством фармакологического антагонизма подкрепляющим эффектам веществ, вызывающих токсикоманию, являются и данные о гипогедонической и антигедонической фазах изменений РВС на фоне пирроксана, бутироксана, карбидина. Гипогедонический эффект характеризуется уменьшением первично-подкрепляющего действия

веществ, вызывающих токсикоманию, которое, однако, может быть преодолено увеличением дозы наркотика, что отражается возрастанием числа самовведений. Большая доза антагониста вызывает ангедонию, при которой первично-подкрепляющий эффект уже не восстанавливается, и РВС угасает. Изложенное позволяет генерализовать положение об общности некоторых нейромедиаторных механизмов эмоционально-позитивного действия наркотиков различных фармакологических классов. Наши данные согласуются с представлениями о роли КХА в механизме алкоголизма и наркоманий [Анохина И. П., Коган Б. М., 1975; Анохина И. П. и др., 1979]. Оба варианта антагонизма могут наблюдаться и в отношении действия неопиатных аддитивных веществ (см. рис. 51). Так, для психодепрессантов, вызывающих, по-видимому, вторичную активацию системы «награды» за счет функциональной дезинтеграции нейрофизиологических и нейрохимических активирующих и тормозных систем мозга, антиадренергические агенты выступают в роли неспецифических антагонистов, подавляющих исполнительный механизм «эйфоризирующего эффекта». Однако для фенамина и кокаина, являющихся КХА-позитивными веществами, данные антагонисты выступают как специфические.

Таким образом, опиаты и кокаиноподобные вещества следует признать первичными «генуинными» наркотиками-эйфоризаторами, поскольку они вмешиваются в функцию основных нейромедиаторных и нейромодуляторных систем регуляции мозговых механизмов «награды». Вместе с тем наркотики-психодепрессанты активируют систему положительного подкрепления опосредованным способом. Отчасти этот эффект, видимо, реализуется благодаря их способности мобилизовать эндогенные опиоидные пептиды или изменять свойства опиатных рецепторов (см. главу 3). За счет такого действия они способны сенсibilизировать нейроанатомический субстрат системы положительного подкрепления, что и проявляется облегчением РСС. Бензодиазепины могут оказывать свое действие также путем изменения модулирующей функции ГАМК-системы, а этанол — первично воздействуя на биофизические характеристики возбудимых мембран. С позиций реципрокного взаимоотношения систем положительного и отрицательного подкрепления эмоционально-позитивный эффект психодепрессантов может также рассматриваться как феномен дезингибирования. Какой из перечисленных компонентов является главным, пока определить трудно, однако пред-

ставляет интерес следующий факт. Известно, что по своим подкрепляющим эффектам наркотики-психодепрессанты в опытах на животных существенно уступают опиатам и психостимуляторам, тогда как их эффект на модели РСС вполне отчетлив. Может быть в этом и проявляется «сенсibiliзирующий» эффект аддиктивных веществ такого типа в отношении эмоционально-позитивных реакций, заключающийся в усилении других биологических (и социальных) подкрепителей? Возможно, этим обусловлено влияние, например, этапола на пищевое подкрепление, способность его усиливать удовольствие от общения и др. Естественно, изложенное не исключает наличия у психодепрессантов подкрепляющего эффекта другого типа, основанного на изменении функций системы отрицательного подкрепления.

Психофизиологические аспекты действия веществ с аддиктивным потенциалом на систему «награды»

С биологической точки зрения подкрепляющий раздражитель в случае, например, пищевой реакции, отличается от других тем, что он «является гарантирующим сигналом выживания, обладает способностью устранять тягостное чувство голода и переводить животное через ряд положительных пищевых реакций в состояние насыщения» [Анохин П. К., 1968, с. 57]. Санкционирующая роль подкрепления является важным элементом формирования новых функциональных систем [Макаренко Ю. А., 1980]. В одной из своих последних работ J. Olds (1976) писал, что мотивации, «награда» и обучение образуют ключевые факторы программирования поведения. При этом «награда» управляет закреплением того или иного поведенческого акта и вместе с тем способствует торможению текущего поведения.

Одной из наиболее распространенных теорий подкрепления является теория редукции побуждения [Hull C. L., 1943]. Однако следует признать, что ни феномен СС, ни РВС не могут быть объяснены этой теорией. Известно много примеров успешной выработки условных реакций при воздействиях, не дающих редукции побуждения, например, при подкреплении сахаринном, запахом или ненасыщающими количествами пищи. В случае первого контакта с электрическим стимулом, приложенным к субстрату «награды» или наркотическим веществом у животных нет мотиваци-

онного «дефицита», потребности в получении указанных воздействий. Однако после электрической или химической активации системы «награды» такое влечение возникает. Иначе говоря, причиной подкрепляющих эффектов при РСС и РВС являются эмоционально-позитивные состояния, а не устранение субъективно отрицательного исходного состояния, подобного голоду, как того требует ортодоксальная концепция редукции побуждения.

«Гедонический» аспект поведения был подробно разработан R. T. Young (1959) и в дальнейшем развит M. Cabanis (1971), J. Cytaua, W. Trojnar (1976). П. В. Симонов (1972, 1981) подчеркивает, что согласно гедоническому принципу, положительное состояние есть состояние, активно максимизируемое животным. Принципиальная важность эмоционально-позитивных состояний заключается в том, что благодаря им «живая система вынуждена активно нарушать достигнутое равновесие, активно искать неудовлетворенные потребности и прагматическую неопределенность» [Симонов П. В., 1972, с. 4].

В отличие от «натурального», например, пищевого, подкрепления при РСС и РВС происходит прямая, а не периферическая рецепторная активация системы «награды». Опыт экспериментального изучения эмоционально-позитивных реакций показывает, что их модальность в части случаев коррелирует с определенными биологическими потребностями, однако чаще не идентифицируется по специфичности возникающих состояний. Перцепторно разные позитивные точки у животных не различаются в опытах с диссоциированным обучением [Stutz R. M. et al., 1969]. Все это указывает на известную неспецифичность системы эмоционально-позитивных реакций [Макаренко Ю. А., 1972, 1980; Вальдман А. В., и др., 1976], понятную с биологической точки зрения, поскольку она должна «санкционировать» поведенческие реакции на самые различные стимулы среды.

На рис. 52 схематически изображены гипотетический механизм формирования «психологической зависимости» от фармакологических соединений с наркотическим потенциалом. За счет электрического (РСС) или химического (РВС) триггерного механизма активируются элементы системы «награды». Нейрофизиологические данные прямо указывают на существование таких нейронов, которые активируются при СС [Rolls E. T., 1975], причем эти же клетки могут «запускаться» и натуральными стимулами, например, раздражением вкусовых рецепторов пищей.



Рис. 52. Образование новой функциональной системы поддержания «наркотического гомеостаза». Объяснение в тексте.

Вместе с тем ряд данных [Olds J., 1976, 1977] указывает на существование нейронов, активность которых подавляется при действии «награждающих» (пищевых или электрических) стимулов. Иначе говоря, элементы «награды» функционируют в тесной связи с элементами, ответственными за мотивационную составляющую процесса. Активация «нейронов награды» тормозит «драйв-нейроны», однако прекращение их стимуляции, например при окончании действия подкрепляющей пачки стимулов, вызывает феномен отдачи активности «драйв-нейронов», которая ответственна за пропульсивную направленность поведенческих реакций в отношении действующего раздражителя.

«Драйв-нейроны» модулируют возбудимость элементов «награды», вероятно, по механизму контроля афферентного входа [Rolls E. T., 1975, 1976]. Данная схема отражает общий принцип регуляции, при котором система стремится максимизировать воздействие. В этом смысле функциональная система сохраняет новый уровень, который в ре-

зультате деактивации
тает «вектор» реакции I
как отражение стимула
входа на элемент
ншем ЧСР в стимул
системы «наград» к
щих стимулов. Таким
жает физически в
стимуляторе изменений
чальный этап ксхм
афферентного сигнала
тивация» может стать
деятельность функциональ
акций. Прямим доказате
«влечение» к веществам с
является РВС. Поведение
тальной ситуации мотивир
свойствами фармакологи
эмоционально-подкрепляю
щих токсикоманию, лежат
«устойчивого патологичес
ва), каким следует при
ческих соединений.
Тот факт, что субстрат
но активироваться фарма
рическим раздражением о
шую потенцию этих воздей
ными подкрепляющими ф
синаптическую активаци
ние гедонического состоя
стимулов (пища, вода, по
плане ассоциировано с б
виями. Наличие более си
средств активации эмоци
естественные стимулы сл
ет адаптивной ценности.
Абстинентный изменения
эмоционально-позитивны
Одним из важных резул
«абстинентных» сдвигов
ных систем. При хронич
определенный период во

Рис. 52. Образовательная функция подсистемы «наградной гомеостаз» в т.к.с.

зультате искусственной химической стимуляции приобретает «положительный» биологический знак. Абстинентная реакция I типа в данном контексте может рассматриваться как отражение открытия модулирующего афферентного входа на элементы «награды», что проявляется увеличением ЧСР в отсутствие наркотика, т. е. сенситизацией системы «награды» к действию той же «дозы» подкрепляющих стимулов. Таким образом, I фаза абстиненции отражает физически возникшую потребность в химическом стимуляторе эмоционально-позитивных реакций, т. е. начальный этап психической зависимости. Входя в структуру афферентного синтеза (П. К. Анохин), «наркотическая мотивация» может становиться фактором, направляющим деятельность функциональной системы поведенческих реакций. Прямым доказательством быстрого формирования «влечения» к веществам с токсикоманическим потенциалом является РВС. Поведение животного в этой экспериментальной ситуации мотивировано только подкрепляющими свойствами фармакологического агента. Таким образом, эмоционально-подкрепляющие эффекты веществ, вызывающих токсикоманию, лежат в основе формирования того «устойчивого патологического состояния» (Н. П. Бехтерева), каким следует признать пристрастие к приему химических соединений.

Тот факт, что субстрат «награды» может непосредственно активироваться фармакологическим способом или электрическим раздражением объясняет большую подкрепляющую потенцию этих воздействий по сравнению с естественными подкрепляющими факторами, вызывающими транссинаптическую активацию системы «награды». Достижение гедонического состояния путем поиска естественных стимулов (пища, вода, половой контакт) в эволюционном плане ассоциировано с биологически полезными последствиями. Наличие более сильных искусственных химических средств активации эмоционально-позитивных реакций, чем естественные стимулы опасно, так как их действие не имеет адаптивной ценности.

Абстинентные изменения эмоционально-позитивных реакций

Одним из важных результатов работы было выявление «абстинентных» сдвигов функции эмоционально-позитивных систем. При хроническом введении наркотиков через определенный период возникают изменения показателей

ГСС, обозначенные как абстинентные реакции I и II типов. Абстинентная реакция I типа характеризуется увеличением числа самораздражений и другими изменениями показателей, отражающими активацию системы «награды». Абстинентная реакция II типа, напротив, характеризуется снижением числа самораздражений, увеличением модальной длительности нажатий и другими проявлениями уменьшения эффекта «награды» вплоть до полного торможения СС. В табл. 32 представлены примерные сроки появления

Таблица 32

Сроки появления абстинентных реакций I и II типов при хронической интоксикации веществами, вызывающими зависимость, в сутках

Вещество	Степень интоксикации (суточная доза ЭД ₅₀)	Сроки появления абстинентных реакций	
		I тип	II тип
Морфин	0,06	—	30—50
»	0,10	5—7	9
»	0,20	—	4
Этанол	0,47	—	28—30
»	0,66	—	16—21
»	0,3—1	6—7	—
Этаминал-натрий	0,04	15—20	50
»	0,08	3—5	—
»	0,17—0,2	—	12
Диазепам	0,03—0,1	3	5—6
Фенамин	0,5—0,7	1—2	2 ¹ / ₂ —3
Кокаин	0,13—0,16	3—5	10

абстинентных реакций обоих типов. Имеется определенная зависимость между степенью фармакологической нагрузки и скоростью возникновения реакции на отмену препаратов. Абстинентная реакция I типа появляется раньше. Абстинентная «депрессия» СС может сопровождаться некоторыми симптомами, отражающими состояние зависимости (отрихивания, диарея, гипералгезия в случае опиатов, судорожные реакции при раздражении мозга в случае депрессантов), однако в целом изменения оперантной реакции возникают раньше, чем классические признаки зависимости. При введении налоксона абстинентная реакция II типа может провоцироваться уже после 2—3-й инъекции ДАМ или морфина.

Исследование функции систем подкрепления при отмене аддиктивных веществ представляет собой, как

следует из полученных нами данных, чувствительный способ определения состояния зависимости. Последнее предполагает, что при лишении ставшего привычным, постоянно вводимого, вещества в организме развиваются определенные реакции, которые и формируют синдром отмены. Показатели деятельности системы «награды» (и «наказания») отчетливо реагируют на отсутствие наркотиков, что, видимо, обусловлено прямым отношением этих систем к реализации фармакологического действия наркотических веществ.

Возможность действия остаточных доз вещества в качестве причины абстинентных реакций I типа исключается в связи с сохранением этих реакций при сравнительно длительных (3—10 сут) абстиненциях, возникновением при введении относительно малых доз морфина, этампнала, кокаина, отсутствием или стертым характером при увеличении суточных доз веществ, и, наконец, данными о сравнительно короткой продолжительности активирующего СС эффекта препаратов. Исключается роль механизма «отдачи» в генезе данной абстинентной реакции, поскольку она вызывалась при введении веществ как первично-стимулирующего, так и депримирующего типов действия.

Таким образом, представляется обоснованным предположение о центральной регуляторной природе абстинентной реакции I типа. Эмоционально-позитивная активация — это состояние, которое организм в соответствии с биологической функцией положительных эмоций стремится максимизировать. Нет оснований отрицать данную закономерность и для искусственной «химической» стимуляции эмоционально-позитивных состояний. По механизму гомеостатической регуляции индуцируется активность мотивационных механизмов, психологическим эквивалентом деятельности которых является влечение к наркотику (эмоциональная, «психическая» зависимость), а поведенческим отражением — активация поведения, направленного на получение «награждающих» стимулов. Известно, что внезапное прекращение действия наркотика, например введение палоксона на фоне морфина, может усиливать активность нейронов латерального гипоталамуса (его «драйв-нейроны»), а введение морфина зависимым от него животным угнетает их разряды [Kerr F. W. et al., 1974]. Модулирующее действие мотивационных элементов на зоны «награды» может способствовать большей эффективности позитивной ЭС мозга у

того же животного после нескольких инъекций вещества, вызывающего зависимость. Таким образом, абстинентную реакцию I типа можно рассматривать как отражение формирования психофизиологических механизмов влечения. На это указывает также факт, что сравнимая степень предварительной лекарственной экспозиции увеличивает его потребление в ситуации внутривенного самовведения. Интересно, что в сравнимые временные интервалы у крыс формируются механизмы влечения к алкоголю при свободном выборе [Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985]. В происхождении абстинентной реакции I типа может иметь значение гиперреактивность использованных нейрохимических механизмов. Широко известны факты сенситилизации дофаминовых рецепторов при отмене морфия, полученные на поведенческих и биохимических моделях, включая радиолигандные связывания [Майский А. И., и др., 1982]. По нашим данным, такой аспект наиболее отчетливо выступал в опытах с морфином. Абстинентная реакция I типа устранялась при торможении синтеза норадреналина и блокаде катехоламиновых рецепторов, что указывает на единую природу механизмов «абстинентной активации» и стимуляции эмоционально-позитивных реакций. Усиление облегчающего реакцию СС эффекта дофаминопозитивных воздействий было особенно отчетливо заметно при переходе от абстинентной реакции I типа ко II типу, т. е. при снижении «оперантного выхода» в отсутствие наркотика. В этом случае активация дофаминовых систем антагонизирует «абстинентной депрессии». В ряде случаев у зависимых от психодепрессантов животных «абстинентная активация» устранялась налоксоном. Этот факт может указывать на то, что определенное значение в механизме гомеостатической регуляции при введении веществ, вызывающих токсикоманию, могут иметь пептидергические системы. Мобилизация эндогенных опиоидов по современным представлениям происходит при состояниях с высоким мотивационным напряжением, а смысл ее состоит в потенцировании эффекта активации системы «награды» подкрепляющими стимулами [Dum J. et al., 1983; Karr K. D., 1984]. В таком контексте абстинентная реакция I типа может быть уподоблена эффекту «наркотической депривации» с конечным изменением показателей РСС, аналогичным тем, которые наблюдаются при пищевой депривации.

Группы, которые характеризуются реакцией II типа, отличаются тем, что в отличие от I группы не дают срывов и не нуждаются в дополнительной стимуляции. Активность этих групп проявляется в наркотическом состоянии, связанном с явлениями.

Абстинентная реакция ярким проявлением является при приеме препарата. В этом этапе хронического опийного синдрома, реакция проявляется в отсутствии «ломки». При этом само состояние «ломки» является «застывающим» действием на уровне контрольных точек. Восстанавливать СС даже при абстинентной реакции II типа можно только с помощью толерантности к дозе, особенно при действии всегда ассоциируется с понижением активации СС. В абстинентной реакции.

Эволюция реакции на наркотики во времени процесса, феноменологическая у человека. На отчетливое эмоциональное абстинентное формирование (абстинентная реакция) присутствие веществ, вызывающих системы «наград» II типа) и облегчение (на контрольном препарате. Наконец, эмоциональное истощение является неадекватной реакцией.

Какие факторы влияют на реакцию II типа?

16 Заказ № 1032

хронической интоксикации. Прослеживается четкая корреляция между активностью препаратов и временем появления «абстинентной депрессии» СС ($r=0,94$), причем ряд активности по этому эффекту полностью совпадает с рядом по ЭД₅₀. Последнее обстоятельство является дополнительным аргументом в пользу того, что способность активировать систему «награды», как и свойство провоцировать «зависимость» этой системы от средств с наркотическим потенциалом, представляют собой взаимосвязанные по механизму и фармакологической природе явления.

Абстинентная реакция II типа относится к наиболее ярким проявлениям зависимости от фармакологического препарата, поскольку показывает, что на определенном этапе хронического введения веществ, вызывающих токсикоманию, реакция СС не может полноценно осуществляться в отсутствие привычного наркотического агента. При этом само вещество может еще сохранять «эйфоризирующее» действие или восстанавливать СС только до уровня контрольных показателей или же, наконец, не восстанавливать СС даже до контрольной величины. Абстинентная реакция II типа часто сочетается с проявлением толерантности к действию препарата, хотя не всегда, особенно при действии морфина. Если толерантность всегда ассоциируется с абстиненцией II типа, то сохранение активации СС под действием ВВТ сочетается как с абстинентной реакцией I, так и II типов.

Эволюция реакции эмоционально-позитивных систем на наркотики во времени отражает известную стадийность процесса, феноменологически сходную с динамикой заболевания у человека. На первом этапе препарат оказывает отчетливое эмоционально-позитивное действие, в периоде абстиненции формируется влечение к повторному приему (абстинентная реакция I типа). На втором этапе в отсутствие веществ, вызывающих токсикоманию, функция системы «награды» подавлена (абстинентная реакция II типа) и облегчение СС, а в последующем и нормальное (на контрольном уровне) ее осуществление возможны только при наличии в организме фармакологического препарата. Наконец, на третьем этапе наступает функциональное истощение, и оперантная деятельность становится неадекватной как без наркотика, так и в его присутствии.

Какие факторы могут участвовать в генезе абстинентной реакции II типа? Современные исследования нейро-

химических аспектов алкоголизма и наркоманий показывают, что хроническое введение алкоголя и наркотиков может приводить к истощению функциональных возможностей катехоламинерной системы мозга. По мнению И. П. Апохиной и соавт. (1979), можно представить примерно такую последовательность изменений обмена КХА при введении наркотиков и алкоголя: высвобождение КХА (эффект активации, эйфория) → снижение содержания норадреналина при регулярном приеме веществ, вызывающих токсикоманию (эмоциональный дискомфорт) → компенсаторное восполнение дефицита КХА-ергической передачи за счет приема веществ, вызывающих токсикоманию → дальнейшее углубление этого дефицита, потребность его ликвидации с помощью препарата и т. д. Образуется «порочный круг», лежащий в основе психической зависимости. В рамках КХА-ергической теории положительного подкрепления выброс норадреналина и дофамина («медиаторы награды») после введения наркотиков должен рассматриваться как основа их эмоционально-позитивного действия. В этом смысле многократное повторное введение наркотиков в соответствии с изложенными выше положениями может приводить к истощению возможностей выделения КХА. То, что это действительно истощение, доказывается закономерной фазностью в реакции системы «награды» на наркотик с постепенным уменьшением и извращением его эффекта.

Вместе с тем нужно учитывать и участие в генезе абстинентной реакции II типа реципрокных отношений систем «награды» и «наказания», особенно при зависимости от психодепрессантов. При морфинной абстиненции усиливаются проявления синдрома отмены и тормозные абстинентные сдвиги РСС в ответ на введение прекурсора КХА. Отмена психодепрессантов может усилить реакцию на эмоционально-негативные стимулы. В реализации этих реакций, как показано Н. А. Паткиной (1974), порадренергическая медиация играет облегчающую роль. В связи с этим, вероятно, антиадренергические вещества в наших опытах уменьшали морфинный абстинентный синдром. Большой интерес представляет усиление во времени эффекта налоксона. Если при первом сочетании с морфином или ДАМ он, как правило, уменьшает число самораздражений до контрольного уровня, то по мере хронического введения торможение СС на фоне действия наркотика в сочетании с налоксоном выражено сильнее. Известно, что по мере формирования зависимости ЭД₅₀

Антиверсивный, стрессорный
и стрессомобилизующий эффект

Установлено, что административные группы по характеру «наказующие» эффекты элементарного гипоталамуса. Первая группа, а также диалектический анализ влияния в обеих экспериментах группа, представляющая функцию выключения, так и группа (хлордиазепоксид, вызывающим) эффектам психодепрессантов. Психодепрессанты формируют негативные, сбалансированные, что приводит к выключению в реакции «наказанием» при действии диазепоксида, диазепоксид, поведение животных, в котором действия возбудительности и агрессивности. При ЭС, зоны, отвечающие реакции «стрессорно-оборонительной» индивидуально-типологическими особенностями центральных и периферических защитных реакций.

налоксона, необходимые для провокации морфинного абстинентного синдрома, постепенно снижаются. Механизм этого эффекта рассматривают как отражение развивающихся адаптивных реакций, противодействующих фармакологическим эффектам опиатов. Заманчиво предположить, что возрастание эффекта налоксона по мере хронического введения опиатов обусловлено суммированием его действия с эндогенными (налоксоноподобным фактором или антиопиоидными пептидами) антагонистами (см. главу 5). Поскольку другие психодепрессанты могут в определенной степени мобилизовать энкефалинергические системы, этот же механизм может быть ответствен за усиление действия налоксона параллельно формированию зависимости от этанола и диазепамов.

Антиаверсивный, стресспротективный и стрессмобилизующий эффекты наркотиков

Установлено, что аддиктивные вещества разделяются на три группы по характеру действия на «аверсивные» и «наказующие» эффекты электрического раздражения гипоталамуса. Первая группа (морфин, этанол, этаминал, а также диацетилморфин) характеризуется угнетающим влиянием в обеих экспериментальных ситуациях. Вторая группа, представленная фенамином, облегчает как реакцию выключения, так и реакцию «наказания». Третья группа (хлордиазепоксид, диазепам) антагонизирует «наказующим» эффектом центральной стимуляции при сохранении, а иногда даже обострении реакции выключения. Психодепрессанты в 20—50% опытов вызывают трансформацию негативных эффектов раздражения мозга в амбивалентные, что проявляется превращением реакции выключения в реакцию локомоторной СС. В опытах с «наказанием» при действии этанола, этаминала, хлордиазепоксида, диазепамов отмечается изменение характера поведения животных, в частности, на фоне «антинаказующего» действия возникают видоспецифичные проявления агрессивности и поведение «угрозы».

При ЭС «зоны защиты» подбугорья кошек возникают реакции «тревоги-угрозы», на фоне которых внешнее угрожающее воздействие провоцирует координированные агрессивно-оборонительные реакции. В зависимости от индивидуально-типологических свойств и сравнительной интенсивности центрального и экстероцептивного раздражений защитные реакции носят активный (с преоблада-

нием или сочетанием агрессивных и избегательных проявлений) или пассивный (реакция «пассивного страха» с отказом от действий) характер. Некоторые соединения (морфин, этаминал) уменьшают общую интенсивность поведенческих защитных реакций. Психодепрессанты изменяют структуру защитных реакций таким образом, что уменьшается выраженность избегательных и усиливается интенсивность агрессивных проявлений, а при «пассивном страхе» препараты способствуют инициации активных защитных действий (избегательных, иногда агрессивных). Фенамин усиливает как агрессивные, так и избегательные компоненты, поэтому характер действия определяется их балансом в исходной структуре реакций. Кроме того, препарат способствует появлению стенических элементов при «пассивном страхе».

К «антпаверсивному» (на модели реакции выключения) действию морфина (но не этанола) быстро развивается толерантность при повторном введении. Быстрая фаза (относительная толерантность) появляется через $1,5 \pm 0,3$ сут, а медленная фаза (абсолютная толерантность) — через $3 \pm 0,5$ сут при ежедневном двукратном введении в дозе 20 мг/кг. Сходную временную динамику имеет развитие привыкания по анальгетическому эффекту морфина. Отмена морфина и этанола после периода субхронической интоксикации (5—10 дней) приводит к укорочению латентного периода РВ гипоталамуса.

Данные о различном влиянии ВВТ на моделях поведенческих реакций, контролируемых центральной аверсивной стимуляцией, позволили постулировать двухкомпонентную психофизиологическую структуру системы «наказания». Перцептивный компонент связан с восприятием и первичной эмоционально-негативной оценкой стимула, достаточной для выполнения реакций, направленных на его устранение. Эмоциональный компонент, выявляемый в ситуации «наказания», связан с генерализацией процесса в степени, достаточной для подавления конфликтного мотива и закрепления сигналов обстановки в эмоционально-модельной памяти. Это представление близко к схеме психофизиологической организации болевой реакции [Вальдман А. В., 1972; Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д., 1976]. Вещества, вызывающие токсикоманию, могут проявлять как однонаправленное действие на перцептивный и эмоциональный компоненты системы «наказания», так и вызывать их фармакологическую диссоциацию. Фармакологическое изменение степени аверсивно-

сти действия...
наши в рамках...
активации...
более эмоциональ...
вения эмоциональ...
такого рода...
реакций, которые в ко...
большой эффективности...
сти их результатов, как...
стенических элементов...
спасном страхе». Вме...
структуры защитных...
факт уменьшения интен...
ней и периферической...
вызывающих токсикомани...
может быть в свою очередь...
сивности эмоциональн...
баемого угрожающими ст...
активации «системы гр...
ний является фармакоге...
тивного подкрепления. Э...
ной степени рассматрива...
(психодепрессанты) или...
муляторы).
Взаиморецепторные
«наказания» дают основ...
вызывать зависимость о...
ционального баланса эт...
ного или эмоциональн...
ния» само по себе мо...
преобладания эмоцион...
нительно к эффектам...
кая дезингибирующая...
ды», вероятно, играет...
говорят, в частности, о...
тивных по тестам оце...
формация негативных...
лентные, собственные...
ной динамике развити...
ному» и «эйфоризиру...
Вместе с тем в э...
вать и независимые, в...
цию системы «патрад...
факты добровольного...
ции внутривенного

сти действующего стимула сочетается со сдвигом модальности в реакции на него и появлением позитивных мотивационно-подкрепляющих компонентов в структуре ранее монополярной негативной реакции. Данные изменения эмоционально-оценочных процессов сочетаются с такого рода превращениями поведенческих защитных реакций, которые в конечном счете могут способствовать большей эффективности действий по критерию полезности их результата, как, например, в случае появления степенных элементов (убегание или агрессия) при «пассивном страхе». Вместе с тем фармакогенное изменение структуры защитных реакций во многом имитирует эффект уменьшения интенсивности совместной, центральной и периферической стимуляции, что в случае веществ, вызывающих токсикоманию из группы психодепрессантов, может быть в свою очередь следствием снижения интенсивности эмоционального негативного состояния, вызываемого угрожающими стимулами на фоне искусственной активации «системы тревоги». Итогом указанных влияний является фармакогенное уменьшение «цены» негативного подкрепления. Эти эффекты могут в определенной степени рассматриваться как стресспротективные (психодепрессанты) или стрессмобилизующие (психостимуляторы).

Взаиморедипрокные отношения систем «награды» и «наказания» дают основания полагать, что способность вызывать зависимость определяется изменением функционального баланса этих систем. Угнетение перцептивного или эмоционального компонентов системы «наказания» само по себе может определять сдвиг в сторону преобладания эмоционально-позитивной системы. Применительно к эффектам наркотиков-психодепрессантов такая дезингибирующая природа активации системы «награды», вероятно, играет существенную роль. В пользу этого говорят, в частности, сравнимые диапазоны доз, эффективных по тестам оценки функций этих систем, трансформация негативных эффектов стимуляции в амбивалентные, собственные и литературные данные о временной динамике развития толерантности к «антиаверсивному» и «эйфоризирующему» действию.

Вместе с тем в эффектах наркотиков могут участвовать и независимые, непосредственные влияния на функцию системы «награды». В пользу этого свидетельствуют факты добровольного потребления наркотиков в ситуации внутривенного самовведения при отсутствии ноци-

цептивных или эмоционально-стрессовых воздействий, данные об активации системы «награды» и поддержании РВС при одновременном усилении реакции на аверсивные стимулы (фенамин, кокаин), наблюдения об активации СС при «чисто» позитивных и амбивалентных локализациях.

Морфин угнетает систему «наказания» и реакцию на болевое раздражение, одновременно активируя систему «награды». Однако дозы, вызывающие активацию СС (ЭД₅₀ составляет 2,7 мг/кг) ниже, чем анальгетические и «антиаверсивные» (5—10 мг/кг и более); при хроническом введении морфина быстро развивается толерантность по «антиаверсивному» и анальгетическому действиям, а толерантность к активирующему СС эффекту, а также к стимульным эффектам опиата в эти сроки не развивается, т. е. «эйфоризирующий» эффект в этом случае проявляется на фоне толерантности к «антиаверсивному» действию. Наконец, при микроаппликации морфина в мозг можно наблюдать селективный подкрепляющий эффект без анальгезии. Все эти факты указывают на то, что опиатная активация системы «награды» не является обязательным коррелятом анальгетического и «антиаверсивного» действия, и эти эффекты имеют в определенной степени самостоятельные механизмы. Данное положение подтверждает принципиальную возможность разделения обезболивающего действия опиатов от «эйфоризирующего», лежащего в основе развития патологического пристрастия.

Абстинентные реакции в большей степени характеризуются согласованным сдвигом баланса систем подкрепления, поскольку абстинентная реакция II типа часто сочетается с классическими поведенческими проявлениями морфинного абстинентного синдрома («мокрые отряхивания», пилоэрекция, диарея и др.), возникновением судорожных реакций у животных, зависимых от этанола, этаминала, диазепама. Отмена морфина и этанола приводит к сенсibilизации поведенческих реакций на аверсивные стимулы. Эти данные открывают возможность для новой трактовки механизма абстинентного синдрома как состояния, характеризующегося абсолютным или относительным дефицитом функций системы положительного подкрепления. Кроме того, они открывают возможность использования разработанных тестов в качестве чувствительных и измеряемых моделей для изучения «синдрома лишения».

Приводят к...
зывают. что...
дуляторы...
тельного...
способствуют...
системы...
своей...
естественных...
ление...
ческим...
законам, что и при...
крепителей. т. е. за...
тивных состояний...
симизации» эмоци...
чаясь в аппарат ак...
хия П. К., 1968: С...
сдвиги, производимы...
денческие реакции...
ление, способствуют...
ной памяти» и разв...
состояния» [Бехтере...
ство в деятельность...
мов регуляции повед...
пользуясь выражени...
и именно по этой пр...
дации этой патологи...
В свете современного...
рецепторов зависимо...
как способ искусстве...
вотревожных», «анти...
«эйфоригенных» лига...
ны имитировать их...
рогатных заместител...
обусловлен индивиду...
и генетическими) фа...
стрессорной нагрузко...
четливо свидетельств...
голизм развиваются...
эмоционально-аффек...
Рассмотренные п...
вать принципиальны...
пристрастием к парк...
ляется применение...

Приведенные в книге результаты исследований показывают, что наркотические средства выступают как модуляторы функции систем положительного и отрицательного подкрепления мозга. В качестве таковых они способствуют формированию новой функциональной системы поведения, искусственной и патологической по своей биосоциальной сущности, но базирующейся на естественных механизмах регуляции поведения. Подкрепление определенной двигательной реакции фармакологическим веществом происходит принципиально по тем же законам, что и при использовании «натуральных» подкрепителей, т. е. за счет уменьшения эмоционально-негативных состояний или в соответствии с принципом «максимизации» эмоционально-позитивных эффектов. Включаясь в аппарат акцептора результатов действия [Апохин П. К., 1968; Судаков К. В., 1984], эмоциональные сдвиги, производимые наркотиками, санкционируют поведенческие реакции, направленные на их поиск и потребление, способствуют формированию «матрицы долгосрочной памяти» и развитию «устойчивого патологического состояния» [Бехтерева Н. П., 1980]. Именно вмешательство в деятельность наиболее фундаментальных механизмов регуляции поведения способствует развитию нового, пользуясь выражением И. П. Павлова, «рефлекса цели», и именно по этой причине столь сложны попытки ликвидации этой патологической функциональной системы. В свете современного прогресса теории лекарственных рецепторов зависимость от ВВТ может рассматриваться как способ искусственного восполнения дефицита «противотревожных», «антиаверсивных», «антиопицептивных», «эйфоригенных» лигандов соединениями, которые способны имитировать их действие и выполнять функцию суррогатных заменителей. Данный дефицит может быть обусловлен индивидуально-типологическими (в том числе и генетическими) факторами, повышенной эмоционально-стрессорной нагрузкой. Клинический опыт достаточно отчетливо свидетельствует о том, что наркомания и алкоголизм развиваются в первую очередь у лиц с дефектами эмоционально-аффективной сферы.

Рассмотренные положения позволяют конкретизировать принципиальные способы борьбы с патологическим пристрастием к наркотикам. Наиболее традиционным является применение методов аверсивной терапии. Однако

до сих пор остается неопределенной возможность их полноценной технической реализации и, кроме того, высказываются сомнения в перспективности этого метода с клинико-психологических и этических позиций. В этом смысле методы активного формирования новых индивидуальных и социальных потребностей (новых функциональных систем) у больных не менее важны и перспективны в связи с известным принципом реципрокного взаимодействия мотиваций. Возможности воздействия на «матрицу долгосрочной памяти» в данной ситуации остаются совершенно не исследованными. Более реальными путями нам представляются методы фармакологического контроля патологической «лекарственной» мотивации с помощью препаратов, снижающих интенсивность эмоционально-мотивационных процессов. И, наконец, применение соединений, нейтрализующих облегчающее действие на систему положительного подкрепления, вызывающих «девальвацию» подкрепляющего эффекта, может послужить, как следует из проведенных нами исследований, эффективным способом угасания условной связи, в которой наркотик играет роль основного фиксирующего фактора.

Вещества, препятствующие первичной фармакологической реакции на уровне лекарственных рецепторов, являются наиболее селективными средствами, но и «неспецифическое» фармакологическое воздействие на исполнительные мотивационно-подкрепляющие механизмы имеет свои достоинства. Наряду с влиянием на эмоционально-позитивное действие наркотика и связанное с ним влечение препараты такого типа могут корригировать проявления абстинентного синдрома, что расширяет спектр их полезных терапевтических эффектов.

Принципиально важным представляется положение о неоднозначности природы «эйфоризирующего» и «анти-аверсивного» эффектов опиатов. Оно должно послужить отправной точкой для более углубленных и направленных исследований природы этих эффектов как на уровне центральных рецепторных структур (разные типы опиатных рецепторов? топографически отличные триггерные пункты?), так и на уровне исполнительных механизмов.

На основе проведенного исследования выделен ряд экспериментальных феноменов, которые могут рассматриваться как предикторы способности психотропных средств вызывать состояние зависимости:

1. Наличие у вещества способности вызывать актива-

цию системы
по соответствующим
электрическим
2. Наличие у
но и влечение
способности служить
работке и подкрепления
3. Способность вызывать
стояние зависимости
абстинентной реакции
ления при отмене психо-
или антагониста в процес-
4. Способность фарма-
лять функции перцептив-
полюсов системы «нака-
трансформацию позитив-
в амбивалентные.
5. Способность психо-
структуру поведенческих
нального стресса в виде
угрожающие стимулы и/и
стенических и агрессивны
6. Способность психотр-
функции системы «наказа-
аверсивных поведенческих
рата после хронического
Выявление предикторов
у психотропного средства
может рассматриваться ка-
ности наркотического син-
ловека. Тем не менее вы-
ти вызывать пристрастие
животных указывает на с-
тия патологического при-
клинике. В связи с этим
справку, содержащую фа-
вого препарата в сравне-
данных о наличии или от-
торов токсикоманического
ходимым элементом всест-
нического испытания нов-
мимо этого, предлагаемые
ными и для доклинических
препаратов, предлагаемых
и фармакотерапии состоя-

цию системы положительного подкрепления, выявляемой по соответствующему изменению показателей реакции электрического самораздражения мозга.

2. Наличие у фармакологического вещества первично- и вторично-подкрепляющих свойств, определяемых по способности служить подкрепляющим фактором при выработке и поддержании условной рефлексорной реакции.

3. Способность психотропного средства вызывать состояние зависимости, определяемая по возникновению абстинентной реакции системы положительного подкрепления при отмене психотропного средства или применении антагониста в процессе хронического введения.

4. Способность фармакологического вещества подавлять функции перцептивного и/или эмоционального компонентов системы «наказания», способность вызывать трансформацию негативных эффектов стимуляции мозга в амбивалентные.

5. Способность психотропного средства изменять структуру поведенческих защитных реакций эмоционального стресса в виде уменьшения реактивности на угрожающие стимулы и/или увеличения удельного веса стенических и агрессивных элементов ответной реакции.

6. Способность психотропного средства, подавляющего функции системы «наказания», провоцировать усиление аверсивных поведенческих реакций при отмене препарата после хронического введения.

Выявление предикторов токсикоманического действия у психотропного средства само по себе, естественно, не может рассматриваться как абсолютная гарантия реальности наркотического потенциала данного соединения у человека. Тем не менее выявление предикторов способности вызывать пристрастие в результате исследований на животных указывает на определенную вероятность развития патологического пристрастия к данному соединению в клинике. В связи с этим включение в литературную справку, содержащую фармакологическое описание нового препарата в сравнении с известными аналогами, данных о наличии или отсутствии у соединения предикторов токсикоманического действия представляется необходимым элементом всестороннего и полноценного клинического испытания новых психотропных средств. Помимо этого, предлагаемые модели могут оказаться полезными и для доклинической оценки эффективности новых препаратов, предлагаемых для фармакопрофилактики и фармакотерапии состояния лекарственной зависимости.

ПРИЛОЖЕНИЕ

**Сокращенный вариант методических рекомендаций
по доклинической оценке способности
психотропных препаратов вызывать симптомы
патологического привыкания**

(Одобрены Фармакологическим комитетом
10 декабря 1981 г., протокол № 25 и утверждены
Управлением по внедрению новых лекарственных средств
и медицинской техники МЗ СССР 18 января 1982 г.)

Настоящие методические рекомендации разработаны для унификации методов доклинической оценки способности фармакологических средств вызывать пристрастие (психологическую зависимость). Если выявление физической зависимости (опиатного, алкогольного, барбитуратного типов) в настоящее время не представляет серьезных методических трудностей, то попытка оценить и предсказать психическую зависимость осложняется методическими трудностями определения адекватности экспериментальных моделей для анализа механизмов человеческой психопатологии. Согласно терминологическому словарю, рекомендованному Министерством здравоохранения СССР, пристрастие определяется как «непреодолимое стремление к приему фармакологического, химического или иного вещества или лекарственного средства». Таким образом, пристрастие представляет собой психологический феномен, в основе которого лежит взаимодействие организма и лекарственного препарата на уровне мотивационно-эмоциональных систем мозга. Разработка представлений о принципиальной общности регуляции базальных мотивационно-эмоциональных процессов у животных и человека позволяет считать, что лабораторное моделирование тех эмоциональных сдвигов, которые вызывают наркотики у человека, является корректным способом прогнозирования наркологического профиля новых психотропных средств. Детерминирующая роль специфических психотропных свойств (эйфория, психорелаксация и др.) веществ, вызывающих зависимость, для

развития пристрастия к ним побуждает использовать те модели, которые выявляют эмоционально-оценочные функции мозга. В связи с этим основным объектом анализа в предлагаемых тестах являются системы положительного и отрицательного подкрепления, определяющие фундаментальные свойства поведения, в частности, направленность и характер взаимодействия организма с биологически значимыми стимулами.

Выявление способности фармакологических средств облегчать эмоционально-позитивные реакции

Способность препарата облегчать эмоционально-позитивные реакции оценивается с помощью метода электрического самораздражения мозга. Отчетливая связь поведения животного в ситуации самораздражения мозга с «зарядом» подкрепляющего тока позволяет получить стабильные, легко воспроизводимые и удобные для количественного учета показатели функции системы положительного подкрепления.

Методические рекомендации. I. В качестве экспериментальных животных используют группу из 8—10 крыс-самцов массой 150—250 г.

II. Действие фармакологических веществ исследуется с помощью вариантов метода СС: «педальная» СС в «свободном» или «фиксированном» режиме подкрепления, «локомоторная» СС.

III. Учитываемые параметры делят на основные: число самораздражений, общее время стимуляции и средняя длительность одного самораздражения (для педальной СС в «свободном» режиме), латентные периоды включения стимуляции и возвращения в активную половину камеры (локомоторная СС) и дополнительные: модальная длительность пажатий на педаль и пауз, сила пажатий на педаль, латенция начала реакции СС, поведение в камере во время СС (горизонтальная и вертикальная активность, груминг).

IV. Подготовительный период продолжительностью 10—14 дней включает 1) операцию вживления электродов по стереотаксическим координатам в латеральную гипоталамическую область; 2) выработку навыка СС (через 5—7 дней после операции); 3) стабилизацию навыка СС при следующих параметрах раздражения: прямые угольные отрицательные импульсы частотой 100 в 1 с,

длительность импульса 1 мс, длительность серии импульсов (при «фиксированном» режиме подкрепления) 300—500 мс, амплитуда импульсов 0,1—2 мА); 4) исследование зависимости между интенсивностью стимуляции и параметрами реакции СС; 5) выбор параметров раздражения, обеспечивающих сравнимую частоту СС (200—300 самораздражений за 5-минутный период).

V. Экспериментальный период продолжительностью 10—12 дней включает 1) определение влияния препаратов на реакцию СС при введении 3—4 доз; 2) определение зависимости доза — эффект и время — эффект; 3) регрессионный анализ индивидуальных данных; 4) вычисление ЭД₅₀ по активирующему действию вещества на реакцию СС.

Примечание. Исследование нужно вести в «позитивном» диапазоне интенсивностей тока. Диапазон определяется по данным изучения зависимости между интенсивностью раздражения и изменением СС. Попадание в «негативный» диапазон определяется в первую очередь по изменению временных параметров: укорочению модальной длительности нажатий, общего времени стимуляции и др. При работе на одной экспериментальной установке опыты могут проводиться одновременно на группе из 3 крыс. Результаты фармакологических опытов сравниваются с данными, полученными с тем же животным при введении растворителя.

Интерпретация данных. Активация эмоционально-позитивных реакций рассматривается как экспериментальный эквивалент «эйфоризирующего» действия фармакологических веществ. В свою очередь лекарственная эйфория рассматривается в качестве одного из основных элементов спектра психотропного действия, ответственных за развитие токсикомании. Таким образом, обнаружение у исследуемого вещества активирующего действия на СС является ценным прогностическим признаком его способности вызывать положительное эмоциональное состояние.

Выявление первично-подкрепляющих эффектов фармакологических средств

Выявление первично-подкрепляющих эффектов состоит в определении способности исследуемого вещества инициировать или поддерживать условную инструментальную реакцию, т. е. выполнять функцию первично-подкрепляю-

Примечание. В опытах по исследованию свойств веществ, вызывающих эффекты самораздражения, Ю. В. Бедерянский и М. М. Методические рекомендации по изучению животных исследований

II. Учитывает следующие моменты: 1) определение самораздражения в реакции изменения общего и вертикальной активности, тонуса, экзофтальма, пилоруса и т. п.).

III. Подготовительный период 7—10 дней включает 1) обучение на педаль с помощью 2) имплантацию канюли в яремную вену.

Примечание. Навык должен быть сформирован при любом виде подкрепления (например, пищевом). Этим достигается также методика исследования динамики вырабатываемой оперантной реакции на введение исследуемого вещества на исследуемое животное.

4. Экспериментальный период 14—15 дней включает 1) обучение на педаль с помощью 2) имплантацию канюли в яремную вену.

3) изучение влияния разовой дозы на реакцию СВ; 4) исследование зависимости между дозой и реакцией СВ; 5) исследование влияния вещества на реакцию СВ.

Примечание. Техника проведения исследований подробно изложена в работе Ю. В. Бедерянского и М. М. Методические рекомендации по изучению животных исследований

щего агента. Для этой цели оправдала себя РВС фармакологических веществ.

Примечание. В случае, если раствор исследуемого вещества не обладает аверсивными органолептическими свойствами, для оценки первично-подкрепляющих эффектов может быть использован более простой метод орального самовведения и предпочтение растворов [Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н., 1985].

Методические рекомендации. I. В качестве экспериментальных животных используют крыс-самцов массой 250—350 г.

II. Учитывают следующие параметры поведения: число внутривенных самоинъекций, потребляемую дозу, распределение самовведений во времени, сопутствующие реакции изменения общего поведения (горизонтальная и вертикальная активность, груминг, отряхивание, ката-tonия, экзофтальм, пилорекция, симптом Штрауба и т. п.).

III. Подготовительный период продолжительностью 7—10 дней включает 1) обучение животных навыку нажатия на педаль с помощью пищевого подкрепления; 2) имплантацию канюли в яремную вену.

Примечание. Навык нажатия на педаль может быть сформирован при любом другом способе подкрепления (например, питьевом, электрическом раздражении зон положительного подкрепления мозга). Может использоваться также методика перехода с реакции СВ эталонного вещества на исследуемое. В ряде случаев для выявления динамики выработки РВС целесообразно обучение оперантной реакции проводить только на фоне подкрепления определенной дозой исследуемого вещества.

4. Экспериментальный период продолжительностью 14—15 дней включает 1) определение способности вещества поддерживать условную инструментальную реакцию нажатия на педаль при замене пищевого подкрепления внутривенной инфузией раствора препарата; 2) определение зависимости между числом самоинъекций (потребляемой дозой) и разовой дозой исследуемого препарата; 3) изучение влияния предварительного введения препарата на реакцию СВ; 4) исследование эффекта замены исследуемого вещества на растворитель.

Примечание. Технические аспекты эксперимента подробно изложены ранее [Звартау Э. Э., 1979].

Интерпретация данных. Способность поддерживать РВС является специфическим свойством веществ,

вызывающих токсикомании, поскольку препараты, лишённые наркотического потенциала, этим свойством не обладают. Основу первично-подкрепляющего действия составляет фармакогенная активация системы положительного подкрепления. В сочетании со способностью активировать реакцию СС положительные данные по тесту СВ могут рассматриваться как серьёзное основание для прогнозирования возможности развития пристрастия к исследуемому веществу.

Медицинское и правовое толкование терминов, применяемых в экспериментальной и клинической фармакологии

Мы считаем целесообразным дать анализ некоторых терминов и понятий, которые косвенно относятся к вопросам, рассматриваемым в монографии. Однако, учитывая тот факт, что весь поиск психофармакологических средств направлен в основном на создание новых лекарственных средств этого профиля (этой группы), то закономерности и требования, предъявляемые к созданию новых лекарственных средств, распространяются и на психофармакологические вещества. При создании нового препарата необходимо обеспечить, если можно так выразиться, прохождение изучаемого вещества (будущего психофармакологического лекарственного средства) через все предусмотренные этапы. Однако надо учесть, что первый этап экспериментального изучения на животных — это свободный научный поиск ученого, создателя будущего лекарственного средства и результат этого этапа изучения предопределяет дальнейшие действия исследователя. В связи со сказанным для обозначения этого этапа правомерно использовать термин «экспериментальное изучение» (исследования). Если исследования дали положительные результаты и есть основание предположить, что изучаемое вещество будет представлять интерес как лекарственное средство, ученый должен перейти к следующей фазе, к этапу испытательному (экспериментальные испытания), когда всю экспериментальную работу необходимо проводить методами, средствами и в объемах, предусмотренных уполномоченным на то юридическим лицом (в Советском Союзе — Фармакологическим комитетом).

Таким образом, экспериментальное изучение (исследования) отличается от экспериментальных испытаний

правовой деятельности
ней деятельности
повторным и
тания состав
если учены
новейшие мето
дования) может
предъявляем
объемы и мето
требований, в то
современные, о
средства, то те
ученый, должны
дающим методы
тания (Фармако
даться в объеме
Таким образом, ста
симы и взаимно опре
периментальных иссле
и экспериментальные
животных.

Как мы уже указыв
фармакологические исс
их усмотрению, метода
мнению конкретного
рациональными или н
следований представля
я практический интер
действия того или иног
культуру тканей.

Кроме того, на ос
создается возможность
кретное вещество мо
диагностики, профила
возникает необходим
испытаний утвержде
емах. Еще раз целесо
ной фазе это не являе
поиском по своей (с
по утвержденной мето
Таким образом, э
границы, обусловлен
актами. Однако экс
фазе не могут быть
тятся сами

правовой лимитацией, правильнее, правовой регламентацией действия ученого. Само собой разумеется, если установленными правовыми актами требуемые объемы испытания соответствуют современному научному уровню и если ученый имеет высокую компетенцию, использует новейшие методы, то фактически этап изучения (исследования) может полностью совпадать с требованиями, предъявляемыми к этапу испытаний. Если требуемые объемы и методы испытания отстали от современных требований, в то время как ученый применяет наиболее современные, опережающие утвержденные требования и средства, то те методы и средства, которые применял ученый, должны быть учтены правовым органом, утверждающим методы и средства для экспериментальных испытаний (Фармакологический комитет) и своевременно вводиться в объем официальных требований.

Таким образом, становится ясным, как взаимно зависимы и взаимно определяют друг друга этапы, фазы экспериментальных исследований (изучения) на животных и экспериментальные испытания, проводимые тоже на животных.

Как мы уже указывали, обычные экспериментальные фармакологические исследования проводятся учеными по их усмотрению, методами и средствами, по их мнению (по мнению конкретного ученого) наиболее современными, рациональными или им доступными. Результаты его исследований представляют иногда не только научный, но и практический интерес, так как вскрывают особенности действия того или иного вещества на живой организм или культуру тканей.

Кроме того, на основании полученных результатов создается возможность предполагать, что данное конкретное вещество может представить интерес для целей диагностики, профилактики или лечения. С этого момента возникает необходимость проведения экспериментальных испытаний утвержденными методами и в требуемых объемах. Еще раз целесообразно напомнить, что уже в данной фазе это не является изучением, исследованием, т. е. поиском по своей (свободной) программе, а испытанием по утвержденной методике и программе.

Таким образом, экспериментальные испытания имеют границы, обусловленные соответствующими правовыми актами. Однако экспериментальные испытания в данной фазе не могут быть отнесены к категории экспертиз, так как проводятся самим автором, иначе говоря, заинтересо-

ванной стороной, что противоречит основным требованиям экспертологии, ибо экспертизу должен проводить эксперт. Экспертом может быть только независимое и незаинтересованное лицо. С правовых позиций сам автор не может быть экспертом. После получения результатов экспериментальных испытаний экспертный орган может провести контрольные экспертные испытания в учреждениях (по своему выбору) из числа утвержденных баз для этих целей. В этом случае экспериментальные испытания являются экспертизой, проводимой в экспериментальной фазе на животных или тканевых культурах, на растениях и других объектах. Этот этап правильнее называть экспериментально-фармакологической экспертизой (Э. А. Бабаян).

Сказанным выше мы хотели подчеркнуть правовую оценку казалось бы одних и тех же научных действий, связанных с выявлением особенностей влияния веществ на животных, растения, тканевые культуры. Ниже мы приводим систематизацию правовой оценки (Э. А. Бабаян).

Экспериментальные исследования на животных, растениях, тканевых культурах по усмотрению самого ученого, автора — это свободные исследования, научный поиск.

Экспериментальные испытания на животных, растениях, тканевых культурах, действия, имеющие правовую регламентацию, соответствующие рамки, и в правовом отношении обусловленные объемами и методами испытания (испытания, проводимые самими авторами) — это экспериментально-фармакологические испытания.

Экспертиза в экспериментальной фазе в правовом отношении, регламентированная обусловленными объемами, утвержденными методами и средствами, проводимая учреждениями, учеными по выбору Фармакологического комитета, компетентными, незаинтересованными, независимыми от заинтересованной стороны, — это экспериментально-фармакологическая экспертиза.

Во всех указанных выше случаях объектом изучения, испытания или экспертизы является в каждом конкретном случае одно и то же вещество, тогда как субъект проводимых действий меняется: в случае изучения (исследования) и испытания все работы проводятся самим автором (субъект изучения и испытания сам автор), а в третьем случае, в экспертной фазе (экспериментально-

фармакологическая экспертиза
не автором, а экспертом
комитетом. Иначе говоря
пертизу, являющуюся
ученым, не имеющим
пертизы (Э. А. Бабаян).
Необходимо подчеркнуть
кую профессиональную
экспертного органа —
он проверяет экспертов
мах, необходимым с
пользованием соответствующих
этим ему не представляется
таний, так как проведение
совпадут с официальными
Если совпадения не проис-
вовать или об отсутствии
мой компетенции и
предъявляемых к
об отставании официальной
экспериментальной и кли-
становится ясным, как
застывшее требование, а
тывающее в себя все
предъявлять высокие
которые проводят эксп-
работу, своевременно до-
ные требования Фарма-
стороны процесса экс-
действий взаимно де-
подходов, в том числе
таний, экспертизы.
Важно уже в по-
на животных учитывать
ских средств, являющих-
ности их действия на
ность, возможно полно-
ность образовывать син-
скую потенцию для
синдрома у больных
ческой экспертизы (на-
деления степени конт-
макологическим
выписки его больным
ство будет разрешено

фармакологические экспертизы) вся работа проводится не автором, а лицом, назначенным Фармакологическим комитетом. Иначе говоря, субъектом, выполняющим экспертизу, является независимый и незаинтересованный ученый, не имеющий личного отношения к объекту экспертизы (Э. А. Бабаян).

Необходимо подчеркнуть, что если автор имеет высокую профессиональную компетенцию, знает требования экспертного органа — Фармакологического комитета, то он проведет экспериментальные исследования в объемах, необходимых с позиции современной науки и с использованием современных методов и средств. В связи с этим ему не придется проводить дополнительных испытаний, так как проведенные действия с научных позиций совпадут с официально утвержденными требованиями. Если совпадения не произойдет, это может свидетельствовать или об отсутствии у экспериментатора необходимой компетенции и знаний современных требований, предъявляемых к экспериментальным испытаниям, или об отставании официальных требований от достижений экспериментальной и клинической фармакологии. Отсюда становится ясным, как важно, с одной стороны, иметь не застывшее требование, а динамически и оперативно впитывающее в себя все новое; с другой стороны, важно предъявлять высокие требования к компетенции ученых, которые проводят экспериментально-фармакологическую работу, своевременно доводить до их сведения официальные требования Фармакологического комитета. Эти две стороны процесса экспериментально-фармакологических действий взаимно должны стимулировать поиск новых подходов, в том числе методов и средств для целей испытаний, экспертизы.

Важно уже в период экспериментальных испытаний на животных учитывать характер психофармакологических средств, являющихся предметом испытаний, особенности их действия на ЦНС и на психическую деятельность, возможно полнее выявлять потенциальную способность образовывать синдром зависимости, токсикоманическую потенцию для предупреждения возникновения этого синдрома у больных в период клинико-фармакотерапевтической экспертизы (клинических испытаний) и для определения степени контроля над этим будущим психофармакологическим лекарственным средством, порядка выписки его больным, если это фармакологическое средство будет разрешено как лекарственное средство, а так-

Толкование терминов в области экспериментальной и клинической фармакологии с медицинских и правовых позиций (Э. А. Бабаян)

Термин	Цели и задачи	Исполнитель	Объект изучения и испытания	Медико-правовые отличия
Экспериментальная фармакология				
Экспериментальные исследования, изучение на животных	Выявить особенности действия соответствующего вещества на живой организм, выявление специфической активности и безвредности	Сам автор	Вещество (химическое, растительное, биологическое)	При изучении применяет методы и средства, которые считает необходимым сам автор. Свободный поиск автора.
Экспериментально-фармакологические испытания на животных	Выявить особенности действия соответствующего вещества на живой организм, выявление специфической активности и безвредности	Сам автор	Вещество (химическое, растительное, биологическое)	Изучение, исследование. Методы и средства, утвержденные фармакологическим комитетом в установленном порядке (правовая регламентация), испытания
Экспериментально-фармакологическая экспертиза на животных	Для уточнения объективности данных в области специфической активности и безвредности, полученных от автора	Учреждение или ученый по выбору Фармкомитета. Субъект экспериментальной фармакологической экспертизы (эксперт, незаинтересованный и независимый от автора предлагаемого вещества)	Объект экспертизы — вещество (химическое, растительное, биологическое)	Методы и средства, утвержденные Фармкомитетом в установленном порядке (правовая регламентация), т. е. экспертиза

Клиническая фармакология

ко-фармакотерапевтическая экспертиза в практике часто используются термины «клинико-фармакологические и клинико-фармакологические исследования»	Выявить специфическую активность и безвредность. Особенности действия на организм	Субъект экспертизы — база Фармкомитета (независимая и незаинтересованная от автора предлагаемого фармакологического средства).	Фармакологическое средство	Методы и средства, утвержденные Фармкомитетом в установленном порядке (правовая регламентация), т. е. экспертиза
---	---	--	----------------------------	--

17*

Клиническая фармакология

Клинико-фармакотерапевтическая экспертиза (в практике часто используются термины «клинические испытания», «клинико-фармакологические и клинико-терапевтические испытания», неточно отражающие фактическое значение этого этапа оценки фармакологических средств)	Выявить специфическую активность и безвредность. Особенности действия на организм	Субъект экспертизы — база Фармкомитета (независимая и незаинтересованная от автора предлагаемого фармакологического средства). Эксперт	Фармакологическое средство	Методы и средства, утвержденные Фармкомитетом в установленном порядке (правовая регламентация), т. е. экспертиза
Клинико-фармакологическое изучение, исследование	Выявить дополнительные показания, расширить показания, раскрыть новые аспекты механизма действия	Сам автор или другой специалист по собственной инициативе	Лекарственное средство	Изучение в дозах, лекарственных формах и при соответствующих путях введения, утвержденных инструкцией по применению, методами и средствами по усмотрению исследователя, изучение (исследование). Окончательные результаты работы подлежат клинико-фармакологической экспертизе для решения вопроса об использовании в практических целях (например, включение в инструкции по применению)

же для включения в инструкцию о применении препарата (в раздел «побочные действия») указаний на возможность формирования патологического пристрастия.

Это, разумеется, не исключает необходимости при клинико-фармакотерапевтической экспертизе (клинических испытаниях) также ставить задачу выявления опасных для здоровья действий фармакологических средств.

Известно, что если Фармакологический комитет, рассмотрев данные экспериментального испытания или экспериментально-фармакологической экспертизы соответствующего вещества, пришел к выводу о целесообразности проведения клинико-фармакотерапевтической экспертизы (клинических испытаний) уже на больном, с этого момента вещество (химическое, растительное, биологическое) в правовом отношении трансформируется в фармакологическое средство, так как оно прошло экспериментальные испытания, которые выявили его специфическую активность. Это служит основанием для Фармакологического комитета решать вопрос о клинических испытаниях. Таким образом, объектом экспериментального исследования, испытания или экспериментально-фармакологической экспертизы является вещество, а объектом клинических испытаний — фармакологическое средство, хотя в химическом отношении, разумеется, изменений не произошло (табл. 33, 34).

Клинические испытания поручаются утвержденным незаинтересованным и независимым от автора клиническим базам, где начинается клинико-фармакотерапевтическая экспертиза для оценки объекта экспертизы с позиции клинической фармакологии. Возникает необходимость дать наше толкование этого понятия.

Как известно, в Энциклопедическом словаре медицинских терминов (1984) дается официальное толкование понятия «клиническая фармакология» как «раздела фармакологии, изучающего влияние лекарственных веществ на организм больного». При таком толковании указанного термина возникает вопрос: каковы цели и задачи такого изучения? Для этого важно проследить путь «рождения» лекарственных средств. Известно, что перед тем, как вещество признается лекарственным по решению уполномоченного на то юридического лица (в Советском Союзе Фармакологического комитета), утвержденного приказом министра здравоохранения СССР, оно в правовом отношении должно быть трансформировано на основе экспериментально-фармакологического испытания в фармаколо-

Методика проведения
экспертизы

Объект экспертизы
Исследования и
экспертиза

Вещество (химическое,
растительное, биологическое)

Экспериментально-
фармакологическое
изученное вещество
(химическое, растительное,
биологическое)
Фармакологическое
средство

Рекомендованное для
утверждения в качестве
лекарственного
средства фармакологическое
средство

гическое средство (вещество), которое в установленном порядке
экспертизу (клиническую и
его специфическую активность)
воздействия на организм
татом клинико-фармакологическим
основанием получения
ли разрешить данное
средства. В случае
противопоказания

Таблица 34

Медико-правовая трансформация объекта изучения, испытания, экспертизы (Э. А. Бабаян)

Объект изучения, испытания и экспертизы	Действия, которым подвергается объект изучения, исследования, экспертизы	Правовая трансформация в итоге произведенных действий
Вещество (химическое, растительное, биологическое)	Экспериментально-фармакологическое изучение на животных, тканевых культурах по программе ученого-экспериментатора	Экспериментально-фармакологически изученное вещество (химическое, растительное, биологическое)
Экспериментально-фармакологически изученное вещество (химическое, растительное, биологическое) Фармакологическое средство	Экспериментально-фармакологическое испытание на животных, тканевых культурах (по программе Фармкомитета) Клинико-фармакологическая экспертиза (в практике часто используется менее правильный термин «клинические испытания»), фармакопейная экспертиза и утверждение фармакопейных статей	Фармакологическое средство Рекомендованное для утверждения в качестве лекарственного средства фармакологическое средство
Рекомендованное для утверждения в качестве лекарственного средства фармакологическое средство	Документальная административно-правовая экспертиза и совершение правового акта (издание приказа Министерства здравоохранения СССР), утверждение инструкций по применению	Лекарственное средство

гическое средство (в кандидата на будущее лекарственное средство), которое в свою очередь должно пройти в установленном порядке клинико-фармакотерапевтическую экспертизу (клинические испытания), устанавливающую его специфическую активность, безвредность, особенности воздействия на организм больного человека. По результатам клинико-фармакотерапевтической экспертизы на основании полученных данных решается вопрос, можно ли разрешить данное вещество в качестве лекарственного средства. В случае разрешения определяются показания, противопоказания, вытекающие из установленного воз-

действия этого вещества на организм больного. После этого повторно можно проводить изучение воздействия этого «лекарственного вещества» на организм больного в том случае, если будет установлено, что ранее принятое решение Фармакологического комитета было основано на недостаточных данных, неполностью обнаруживших воздействие этого вещества на организм человека или если на основе научных прогнозов и практического применения в лечебно-профилактической практике предполагается выявить дополнительные особенности действия на организм человека, имеющих практическое или теоретическое значение. Таким образом, уже разрешенное лекарственное средство применяется в клинике в утвержденных границах, и, как правило, не требует дополнительного изучения воздействия на организм человека. Отсюда вытекает еще одно положение: целесообразность изучения воздействия на организм возникает в первую очередь не для лекарственных средств, как мы уже сказали, в отношении которых установлена особенность воздействия, а для веществ, еще не прошедших этот этап, еще не признанных лекарственным средством, а это значит не лекарственных, а фармакологических средств, в том числе веществ. А если это так, то известно, что в клинике проведение такого изучения на больном без решения Фармакологического комитета является противоправным действием, поэтому изучение в клинике проводится по решению Фармакологического комитета и только по методам, средствам и в объемах, утвержденных этим экспертным органом, т. е. с определенной правовой регламентацией. Это, как мы уже говорили, является не изучением или исследованием, а в правовом отношении испытанием. Сказанное выше, кроме того, показывает, что в толковании понятия «клиническая фармакология» использование термина «лекарственное вещество» крайне суживает и снижает ценность задач, стоящих перед этим разделом медицинской науки, так как не учитывает оценки, испытания фармакологических средств («кандидатов» на лекарственные средства). Словосочетание «лекарственное вещество» также неполностью определяет объект испытаний, изучения, даже в части «лекарственных», так как объектом бывает и лекарственное вещество и лекарственная форма (лекарственный препарат). В связи с этим правильнее считать объектами клинической фармакологии, полностью отражающими характер ее задачи, лекарственное средст-

во и фармакологическое
можно в первую очередь
дачи медицинской науки
о полной справедливости
расли медицинском
Отсюда вытекает
термина «клиническая
редь указать, какие те
макологией, какие те
ции она призвана
тим на данный возрос
соответствовать истинным
фармакологии.
Если основной за
является выяснение спе
ности фармакологичес
о разрешении их в уста
карственных средств и
механизмов действия
филактической практи
ходя из сказанного, м
определение термина
отступая от толковани
дицинских терминов»
чающего влияние фа
средств на организм
нии правовой реглам
не совсем раскрывает
ческая фармакология
сформулировать, что
гия — отрасль меди
ляется в первую оче
ности, эффективность
средств методами и
целей уполномочен
соблюдении соответ
нительных спектро
венных средств на
кология — это разд
методами и средств
новой регламентац
ность фармаколо
спектры и механиз
для использования
лечебно-профиллак

во и фармакологическое средство. Только в этом случае можно в первую очередь полностью раскрыть цели и задачи медицинской клинической фармакологии и говорить о полной оправданности, важности деятельности этой отрасли медицинской науки.

Отсюда вытекает, что для правильного определения термина «клиническая фармакология» надо в первую очередь указать, какие задачи стоят перед клинической фармакологией, какие теоретические или практические функции она призвана выполнять. Если мы правильно ответим на данный вопрос, то и толкование термина будет соответствовать истинным целям и задачам клинической фармакологии.

Если основной задачей клинической фармакологии является выявление специфической активности и безвредности фармакологических средств для решения вопроса о разрешении их в установленном порядке в качестве лекарственных средств и раскрытие новых спектров или механизмов действия уже применяемых в лечебно-профилактической практике лекарственных средств, то, исходя из сказанного, можно попытаться сформулировать определение термина «клиническая фармакология», не отступая от толкования «Энциклопедического словаря медицинских терминов», как раздела фармакологии, изучающего влияние фармакологических и лекарственных средств на организм больного при обязательном соблюдении правовой регламентации. Однако эта формулировка не совсем раскрывает задачи, которые выполняет клиническая фармакология, в связи с этим правильнее было бы сформулировать, что **клиническая фармакология — отрасль медицинской науки, задачей которой является в первую очередь выявление специфической активности, эффективности и безвредности фармакологических средств методами и средствами, утвержденными для этих целей уполномоченным на то юридическим лицом при соблюдении соответствующих условий, выявление дополнительных спектров и особенностей действия лекарственных средств на больных. Точнее, клиническая фармакология — это раздел медицинской науки, выявляющий методами и средствами в пределах соответствующей правовой регламентации специфическую активность, безвредность фармакологических средств и дополнительные спектры и механизмы действия лекарственных средств для использования в установленном порядке в практике лечебно-профилактической помощи (Э. А. Бабаян).**

Таким образом, эта отрасль медицинской науки в своем смысловом толковании имеет два неразрывно связанных критерия, с одной стороны, это медицинское определение фармакологической оценки фармакологических и лекарственных средств в клинических условиях и, с другой стороны, правовое, которое требует использования при этом методов и средств в объемах и границах, утвержденных уполномоченным на то юридическим лицом в соответствии с правовой регламентацией. Отсюда вытекает, что клиническая фармакология, — не свободный научный поиск ученого, а действие, предварительно обусловленное, лимитированное в определенных объемах и границах, иначе говоря, имеющее правовую регламентацию.

Специалисты по клинической фармакологии, как мы уже указывали, кроме испытаний фармакологических средств, могут проводить изучение также и уже разрешенных лекарственных средств для выявления особенностей действия на организм разрешенного лекарственного средства для раскрытия его новых возможностей. Может возникнуть вопрос: есть ли в этом случае правовая регламентация, если ученый изучает лекарственное средство, которое может применяться на больном. Однако и здесь необходимо напомнить, что в соответствии с правовыми нормами Советского Союза лекарственное средство может применяться в дозах, в лекарственных формах и по показаниям, одобренным Фармакологическим комитетом и утвержденным в установленном порядке. Отсюда становится ясным, что клинико-фармакологическое изучение даже лекарственного средства имеет соответствующую правовую лимитацию, правовую регламентацию.

Методы клинической фармакологии носят испытательный, экспертный характер. Они должны использоваться в соответствии с правовой лимитацией, с правовой регламентацией, теми средствами, которые на данный отрезок времени признаны уполномоченным на то юридическим лицом наиболее рациональными. Только в этих условиях результаты клинико-фармакологической деятельности могут быть использованы для практики при решении вопроса о признании соответствующего фармакологического средства лекарственным или при расширении показаний, дополнении инструкции по применению соответствующего лекарственного средства. Из сказанного вытекает еще одна правовая основа рассматриваемого вопроса. Работа по клинической фармакологии, как правило, должна выполняться не по своему решению и усмотрению, а по офи-

познанию поручения
ского лица.

Если в случае к
ческих средств мож
являются экспертные
терапевтические
го средства может
работы часто про
средства в поряд
ния Фармакологи
таты будут под
близимых клиник.

выделения резуль
ческой фармаколог
макологическому ком
ния и принятия реше
логического комитета
логического средства
показаний, путей введ
утверждены уполномо
соответствующим под

В связи с этим ма
рактеристику термин
зя ограничить только
ными рамками как
ственных веществ и
подчеркнуть одновре
лимитацию, а также
не столько изучени
пытание фармаколог
лекарственными.

Объектом изучени
образом, являются
выявления специф
особенностей его воз
решения вопроса в у
его лекарственным с
ство (для дополнител
воздействия на орг
спектров действия).

Итак, сравнивая
том изучения, испыт
периментального изу
или клинико-фарма
пертизы, можно ска

специальному поручению уполномоченного на то юридического лица.

Если в случае клинических испытаний фармакологических средств можно сказать, что действие специалиста является экспертным, а испытания — клинико-фармакотерапевтической экспертизой, то изучение лекарственного средства может не являться экспертным, так как новая работа часто проводится самим автором лекарственного средства в порядке дальнейшего его изучения без задания Фармакологического комитета. Однако эти результаты будут подвергнуты повторным испытаниям в независимых клиниках. Кроме того, во всех случаях для внедрения результатов деятельности в области клинической фармакологии необходимо представить их Фармакологическому комитету для официального рассмотрения и принятия решения, так как без решения Фармакологического комитета не только трансформация фармакологического средства в лекарственное, но изменение дозы, показаний, путей введения лекарственной формы не будут утверждены уполномоченным на то юридическим лицом — соответствующим подразделением Минздрава СССР.

В связи с этим мы вновь приходим к выводу, что характеристику термина «клиническая фармакология» нельзя ограничить только узко медицинскими, профессиональными рамками как «фармакологическое изучение лекарственных веществ на больном», напротив, необходимо подчеркнуть одновременно правовую регламентацию и лимитацию, а также указать, что это не только, скорее не столько изучение лекарственных средств, сколько испытание фармакологических средств, еще не признанных лекарственными.

Объектом изучения клинической фармакологии, таким образом, являются 1) фармакологическое средство (для выявления специфической активности, безвредности и особенностей его воздействия на организм, в клинике для решения вопроса в установленном порядке о признании его лекарственным средством) и 2) лекарственное средство (для дополнительного выявления особенностей его воздействия на организм, выявление дополнительных спектров действия).

Итак, сравнивая объекты, которые являются предметом изучения, испытания или экспертизы в области экспериментального изучения или испытания на животных, или клинико-фармакотерапевтического испытания экспертизы, можно сказать, что в фазе экспериментальных

испытаний или изучения объектом является вещество (химическое, растительное, биологическое), а в фазе клинической, клинико-фармакотерапевтической экспертизы объектом экспертизы или испытания является фармакологическое средство или лекарственное средство (см. табл. 33, 34).

Клинические испытания не могут проводиться самими авторами, в связи с чем, как известно, утверждены специальные клинические базы, уполномоченные для проведения клинических испытаний. При решении вопроса о клинических испытаниях конкретного фармакологического средства Фармакологический комитет не назначает то учреждение, которое является автором или соавтором разрабатываемого фармакологического средства.

Таким образом, клинические испытания всегда являются экспертными действиями и их нужно правильно именовать клинико-фармакотерапевтической экспертизой. Отсюда можно дать еще одно определение клинической фармакологии как метода, используемого при клинико-фармакотерапевтической экспертизе, но, как видно, из сказанного, последняя формулировка не охватывает раздела клинической фармакологии, посвященного лекарственным средствам в тех частных случаях, когда дополнительные их испытания проводятся самим автором и мы считаем, что правильнее оценивать клиническую фармакологию как отрасль медицинской науки, а не как используемый метод.

В связи с требованием к учреждениям и специалистам при проведении экспериментальных или клинических испытаний строго придерживаться методов, средств и объемов испытаний, утвержденных Фармакологическим комитетом, нередко высказывается мнение, что такой подход к экспериментальным и клиническим испытаниям является сугубо административным, даже бюрократическим. Подобное утверждение является серьезным заблуждением, так как указанные выше требования выбираются и утверждаются Фармакологическим комитетом в установленном порядке не с административных позиций, а как результат современных научных достижений, определяющих возможности наиболее полного выявления специфической активности и безвредности фармакологических средств. Все эти требования выдвигаются соответствующими научными учреждениями, учеными на основании научных достижений. При этом Фармакологический комитет не придерживается какой-то одной точки зрения,

а получает заключение от ученых соответствующих учреждений и одобряет содержащий требования. С момента испытаний, которые ставятся в клинические испытания фармакологического средства по испытаниям, требований по предмету, утвержденных в установленном порядке, эти требования содержания утвержденных в установленном порядке, отступать от разработанных методик и клинических требований (методы и средства) мы уже указывали, должны пересматриваться последние результаты. Надо напомнить экспертный комитет — экспертный комитет — более видные специалисты, компетентность в области средств. Эти ученые представляют интерес и являются экспертами.

а получает заключения ведущих научных учреждений, ученых соответствующей области науки, после чего уже рассматривает и одобряет как обобщающий документ, содержащий требования к экспериментальным и клиническим испытаниям. С момента утверждения этих требований они становятся обязательными для всех специалистов и ученых, которым поручаются экспериментальные и клинические испытания соответствующего вещества или фармакологического средства. Эти специалисты, проводя работу по испытаниям, обязаны строго придерживаться требований по предложению Фармакологического комитета, утвержденных в установленном порядке, даже если эти требования содержат результат достижений конкретного учреждения или ученого. Последние не имеют права отступать от разработанных ими требований к экспериментальным и клиническим испытаниям. Перечисленные требования (методы и средства испытаний, объемы), как мы уже указывали, динамичны и на каждом новом этапе должны пересматриваться для того, чтобы включить в них последние результаты научно-технического прогресса. Надо напомнить еще, что сам Фармакологический комитет — экспертный орган, в состав которого входят наиболее видные специалисты, ученые, имеющие высокую компетентность в области оценки фармакологических средств. Эти ученые в Фармакологическом комитете не представляют интереса какого-то отдельного учреждения, а являются экспертами, учеными, независимыми лицами.

Альтшулер В. Б. О применении нейролептиков для лечения хронического алкоголизма (в аспекте психопатологии влечения к алкоголю). — Журн. невропатол. и психиатр., 1978, № 2, с. 264—269.

Андреев Б. В., Аршанский Е. Ш., Галустьян Г. Э., Марусов И. В. Анализ роли серотонина и гамма-аминомасляной кислоты в эффекте диазепама на систему «награды». — В кн.: Нейрофармакологические аспекты эмоционального стресса и лекарственной зависимости/Под ред. А. В. Вальдмана. Л., 1978, с. 56—60.

Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса. — М.: Медицина, 1968. — 547 с.

Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. — М.: Медицина, 1975. — 447 с.

Анохина И. П., Коган Б. М. Роль нарушений функций катехоламиновой системы мозга в патогенезе хронического алкоголизма. — Журн. невропатол. и психиатр., 1975, № 12, с. 1874—1883.

Анохина И. П., Коган Б. М., Христюкова Н. А. Нейрохимические основы патогенеза различных типов наркоманий. — Журн. невропатол. и психиатр., 1979, № 6, с. 751—758.

Арушанян Э. Б., Белозерцев Ю. А. Лекарственная психостимуляция. — Фармакол. и токсикол., 1978, № 6, с. 645—659.

Арушанян Э. Б., Огеллин В. А. Хвостатое ядро. — Л.: Наука, 1976. — 223 с.

Бабаян Э. А. Лекарственная зависимость. — БМЭ, 3 изд. М., 1980. т. 12, с. 505—507.

Бабаян Э. А. Некоторые вопросы фармакологии в наркологии. — В кн.: Организации психиатрической помощи и профилактики общественно опасных действий психически больных/Под ред. Г. В. Морозова. М., 1982, с. 126—140.

Бабаян Э. А. Контроль наркотических средств и профилактика наркоманий в СССР. — В кн.: Безопасное использование психотропных и наркологических веществ. Базель, 1984, с. 691—701.

Бабаян Э. А., Гонопольский М. Х. Учебное пособие по наркологии. — М.: Медицина, 1981. — 304 с.

(Бабаян Э. А., Астахова А. В., Лепакхин В. К., Лопатин А. С.) Babayan E. A., Astakhova A. V., Lepakhin V. K., Lopatin A. S. Central nervous system stimulants and anorectic agents. — In: Side effects of drugs annual/Ed. M. N. Dukes. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983, vol. 7, p. 1—15.

Барков Н. К. О фармакологических свойствах карбидина. — Фармакол. и токсикол., 1971, № 6, с. 647—650.

Барков Н. К. К вопросу о механизмах действия карбидина. — Фармакол. и токсикол., 1973, № 2, с. 154.

- Бокий Н. В., Лапин П. П. Алкогольный абстинентный синдром. — Л.: Медицина, 1976. — 119 с.
- Борисенко С. А. Мембранотропные эффекты этанола. — В кн.: Ю. В. Буров, Н. Н. Ведерникова. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985, с. 186—206.
- Буров Ю. В., Борисенко С. А. Особенности влияния нейротропных веществ на реакцию самостимуляции на гипоталамическом уровне. — Бюл. exper. биол., 1976, № 1, с. 43—45.
- Буров Ю. В., Борисенко С. А. Влияние этанола и ацетальдегида на структуры положительного подкрепления у крыс. — Фармакол. и токсикол., 1979, № 3, с. 291—293.
- Буров Ю. В., Борисенко С. А. Развитие толерантности к активирующему действию морфина, фенамина и алкоголя на систему положительного подкрепления у крыс. — Бюл. exper. биол., 1980, № 6, с. 698—700.
- Буров Ю. В., Ведерникова Н. Н. Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 238 с.
- Вальдман А. В. Психофизиологический и нейрохимический анализ действия диазепама на системы подкрепления. — В кн.: Советские ученые по акту. проблемам нейропсихофармакологии: Тезисы, Тарту, 1980, с. 71—73.
- Вальдман А. В. Эволюция теоретических основ психофармакологии. — В кн.: Четвертое Кравское чтение: Тезисы докладов. М., 1984, с. 36.
- (Вальдман А. В., Звартау Э. Э.) Valdman A. V., Zvartau E. E. Systems of reinforcement and drug dependence. — Drug Alc. Dependence, 1982, vol. 10, p. 295—301.
- Вальдман А. В., Игнатов Ю. Д. Центральные механизмы боли. — Л.: Наука, 1976. — 192 с.
- Вальдман А. В., Звартау Э. Э., Козловская М. М. Психофармакология эмоций. — М.: Медицина, 1976. — 327 с.
- Вальдман А. В., Козловская М. М., Медведев О. С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. — М.: Медицина, 1979. — 359 с.
- Вихляев Ю. П., Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика особенностей развития толерантности к диазепаму и хлордиазепоксиду. — Журн. невропатол. и психиатр., 1970, № 12, с. 1867—1872.
- Воробьева Т. М. Влияние длительной алкоголизации на электрическую активность мозга и эмоциональное поведение у крыс. — Журн. высш. нервн. деят., 1977, № 2, с. 252—261.
- Джагацпаян И. А., Клыгуль Т. А. Экспериментальная характеристика некоторых проявлений «синдрома отмены» после прекращения длительного введения диазепама и хлордиазепоксида. — Фармакол. и токсикол., 1971, № 5, с. 527—532.
- (Звартау Э. Э.) Zvartau E. E. Hypothalamic self-stimulation under chronic morphine treatment. — Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol., 1977, vol. 16, p. 707—720.
- Звартау Э. Э. Простая модификация метода внутривенного самовведения лекарственных веществ экспериментальными животными. — Журн. высш. нервн. деят., 1979, № 4, с. 877—879.
- Звартау Э. Э., Паткина Н. А. Мотивационные компоненты и самостимуляция при поведенческих реакциях, вызванных электрической стимуляцией гипоталамуса кошек. — Журн. высш. нервн. деят., 1974, № 3, с. 529—535.
- Звартау Э. Э., Паткина Н. А., Андреев Б. В. и др. Роль систем

- «награды» и «наказания» в действии психотропных средств в развитии лекарственной зависимости. — В кн.: Фармакология — здравоохранению: Тезисы IV Всесоюзного съезда фармакологов. Л., 1976, с. 83—84.
- Иванец Н. Н., Игонин А. Л., Савченко Л. М. Опыт применения карбидина при лечении больных хроническим алкоголизмом. — Сов. мед., 1976, № 7, с. 120—124.
- Иванец Н. Н., Игонин А. Л., Савченко Л. М. и др. Некоторые данные об использовании препарата феназепама при лечении больных хроническим алкоголизмом. — Новые лек. препараты, 1978, № 6, с. 25—32.
- Клыгуль Т. А. Особенности развития толерантности к нитразепаму и фенobarбиталу в эксперименте. — Фармакол. и токсикол., 1976, № 5, с. 532—537.
- (Крылов С. С.) Krylov S. S. Effects of some adrenergic blockers on the abstinence syndrome of addicts to drugs and alcohol. — Ann. Inst. Super. Sanità, 1978, vol. 14, p. 77—79.
- Майский А. И., Ведерникова Н. Н., Чистяков В. В., Лакин В. В. Биологические аспекты наркоманий. — М.: Медицина, 1982. — 256 с.
- Макаренко Ю. А. Системная организация эмоционального поведения. — М.: Медицина, 1980. — 208 с.
- Марусов П. В. Сравнительное изучение действия транквилизаторов на системы подкрепления. — Фармакол. и токсикол., 1979, № 3, с. 203—207.
- Морозов Г. В., Боголенов Н. Н. Морфинизм. — М.: Медицина, 1984. — 175 с.
- Паткина П. А. Фармакологическое изучение системы «поощрения» и «наказания». — В кн.: Нейрофармакологическая регуляция системных процессов/Под ред. А. В. Вальдмана. Л., 1974, с. 93—115.
- Паткина П. А., Звартау Э. Э. Поведение крыс в «открытом поле» при хроническом введении морфина. — Фармакол. и токсикол., 1978, № 5, с. 537—541.
- Пятницкая И. Н. Клиническая наркология. — Л.: Медицина, 1975. — 332 с.
- Ротенберг В. С., Аршавский В. В. Поисковая активность и адаптация. — М.: Наука, 1984. — 192 с.
- Сегал Б. М., Кушнарев В. М., Максимова Э. Л. и др. Действие хлордипазепоксида (либриума) при патологии глубоких структур мозга. — В кн.: Физиология и патология лимбико-ретикулярного комплекса. М., 1968, с. 238—239.
- Сергеев П. В., Ведерникова Н. Н., Майский А. В. Является ли индукция микросомных ферментов печени причиной толерантности к барбитуратам? — Фармакол. и токсикол., 1976, № 2, с. 208—212.
- Симонов П. В. Теория отражения и психофизиология эмоций. — М.: Наука, 1970. — 142 с.
- Симонов П. В. К физиологии положительных эмоций. — В кн.: Физиологические особенности положительных и отрицательных эмоциональных состояний. — М.: Наука, 1972, с. 3—12.
- Симонов П. В. Эмоциональный мозг. Физиология, нейроанатомия, психология эмоций. — М.: Наука, 1981. — 215 с.
- Соловьев В. Н., Фирсов А. А., Филон В. А. Фармакокинетика. (Руководство). — М.: Медицина, 1980. — 423 с.

Судачев К. Б. О...
 Лекция. 1984. — 223 с.
 Салгирский И. А. Биохимическая
 ральную нервную систему
 Толмасская Э. С. ...
 на и либриума ...
 раздражении ...
 ные психотропные ...
 Эртенмейер А. Савье П. ...
 1899. — 474 с.
 Ahlenius S., Carlsson A. E. ...
 tyrosine of the ethanol- ...
 man. — Clin. Pharmacol. ...
 Babbini M., Gaiardi M. E. ...
 perties in the benzodiazepine ...
 tivity relationships. — J. ...
 Balster R. L., Lukas S. E. ...
 Alc. Dependence, 1985, vol. ...
 Barchfeld C. C., Medendorp ...
 brain GTP-ase by opiate ...
 Biochem. Biophys. Res. ...
 Bardo M. T., Miller J. S., ...
 rence with morphine: ...
 reinforcing CR. — Pha ...
 p. 545—549.
 Basbaum A. I., Moss M. S., ...
 ced analgesia: the contr ...
 Res. Ther/Ed. J. J. Bor ...
 vol. 5, p. 323—339.
 Beach H. D. Morphine add ...
 vol. 11, p. 104—112.
 Beck S. G., O'Brien J. H. ...
 by rats. — Physiol. B ...
 Bertolini A., Poggioli R., ...
 phinedependent rats ...
 ACTH₁₋₂₄ and β -MSH. ...
 Bhargava H. N. Dissociat ...
 thermic effects of mo ...
 mone. — Life. Sci., 198 ...
 Bhargava H. N. Inhibition ...
 of human β -endorph ...
 (leucylglycine) in th ...
 218, p. 404—408.
 Bhargava H. N., Kim H. ...
 with hypothalamic ...
 release inhibiting fa ...
 in the rat. — J. Pha ...
 398.
 Billingsley L., Kubena ...
 on the sedative an ...
 Life Sci., 1978, vol. 2 ...
 Blander A., Hunt T., Bl ...
 an evaluation of m ...
 Psychopharmacology ...
 Bläsig J., Herz A., Re ...

- Судаков К. В. Общая теория функциональных систем. — М.: Медицина, 1984. — 223 с.
- Сытинский И. А. Биохимические основы действия этанола на центральную нервную систему. — М.: Медицина, 1980. — 191 с.
- Толмасская Э. С., Сегал Б. М., Рыбалкина С. В. Влияние аминазина и либриума на реакцию самостимуляции и избегания при раздражении ядер гипоталамуса у крыс. — В кн.: Современные психотропные средства. М., 1967, вып. 2, с. 175—185.
- Эрленмейер А., Солье П. Морфинизм и его лечение. — СПб: Риккер, 1899. — 474 с.
- Ahlenius S., Carlsson A., Engel J. et al. Antagonism by alpha methyl-tyrosine of the ethanol-induced stimulation and euphoria in man. — Clin. Pharmacol. Ther., 1973, vol. 14, p. 586—591.
- Babbini M., Gaiardi M., Bartoletti M. Anxiolytic versus sedative properties in the benzodiazepine series: differences in structure activity relationships. — Life Sci., 1979, vol. 25, p. 15—22.
- Balster R. L., Lukas S. E. Review of self-administration. — Drug Alc. Dependence, 1985, vol. 14, p. 249—261.
- Barchfeld C. C., Medzihradsky F. Receptor-mediated stimulation of brain GTP-ase by opiates in normal and dependent rats. — Biochem. Biophys. Res. Commun., 1984, vol. 121, p. 641—648.
- Bardo M. T., Miller J. S., Neisewander J. L. Conditioned place preference with morphine: the effect of extinction training on the reinforcing CR. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1984, vol. 21, p. 545—549.
- Basbaum A. I., Moss M. S., Glaser E. J. Opiate and stimulation-produced analgesia: the contribution of monoamines. — In: Adv. Pain Res. Ther/Ed. J. J. Bonica et al. New York: Raven Press, 1983, vol. 5, p. 323—339.
- Beach H. D. Morphine addiction in rats. — Canad. J. Psychol., 1957, vol. 11, p. 104—112.
- Beck S. G., O'Brien J. H. O. Lethal self-administration of morphine by rats. — Physiol. Behav., 1980, vol. 25, p. 559—564.
- Bertolini A., Poggioli R., Fratta W. Withdrawal symptoms in morphine-dependent rats intracerebroventricularly injected with ACTH₁₋₂₁ and β -MSH. — Life Sci., 1981, vol. 29, p. 249—252.
- Bhargava H. N. Dissociation of tolerance to the analgesic and hypothermic effects of morphine by using thyrotropin releasing hormone. — Life. Sci., 1981, vol. 29, p. 1015—1020.
- Bhargava H. N. Inhibition of tolerance to the pharmacological effects of human β -endorphin by prolyl-leucyl-glycinamide and cyclo (leucylglycine) in the rat. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1981, vol. 218, p. 404—408.
- Bhargava H. N., Kim H. S. Structure activity relationship. Studies with hypothalamic peptide hormones. I. Effect of melanotropin release inhibiting factor and analogs in tolerance to morphine in the rat. — J. Pharmacol. exp. Ther., 1982, vol. 220, p. 394—398.
- Billingsley L., Kubena R. The effects of naloxone and picrotoxine on the sedative and anticonflict of effects benzodiazepines. — Life Sci., 1978, vol. 22, p. 897—906.
- Blander A., Hunt T., Blair R., Amir Z. Conditioned place preference: an evaluation of morphine's positive reinforcing properties. — Psychopharmacology, 1984, vol. 84, p. 124—127.
- Bläsing J., Herz A., Reinhold K., Zieglgansberger S. Development of

- physical dependence on morphine in respect to time and dosage and quantification of the preceipitated withdrawal syndrome in rats. — *Psychopharmacologia*, 1973, vol. 33, p. 19—38.
- Bozarth M. A. Opiate reward mechanism mapped by intracranial self-administration. — In: *The neurobiology of opiate reward processes*. — Amsterdam: Elsevier: Biomed. Press, 1983, p. 331—359.
- Bozarth M. A., Wise R. A. Heroin reward is dependent on a dopaminergic substrate. — *Life Sci.*, 1981, vol. 29, p. 1881—1886.
- Bozarth M. A., Wise R. A. Intracranial self-administration of morphine into the ventral tegmental area in rats. — *Life Sci.*, 1981, vol. 28, p. 551—555.
- Breuker E., Dingledine R., Iversen L. L. Evidence for naloxone and opiates as GABA antagonists. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 58, p. 458 P.
- Broekkamp C. L., Van den Bogaard J. H., Heijnen H. J. et al. Separation of inhibiting and stimulating effects of morphine on self-stimulation behaviour by intracerebral microinjections. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1976, vol. 36, p. 443—446.
- Cabanac M. Physiological role of pleasure. — *Science*, 1971, vol. 173, p. 1103—1107.
- Carlsson A., Engel J., Strombm U. et al. Suppression by dopamine-agonists of the ethanol-induced stimulation of locomotor activity and brain dopamine synthesis. — *Naun-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1974, vol. 283, p. 117—128.
- Carlsson R. H., Lydic R. The effect of ethanol upon thresholds and response rate for self-stimulation. — *Psychopharmacology*, 1976, vol. 50, p. 61—64.
- Carr K. D. The physiology of opiate hedonic effects and the role of opioids in motivated behavior. — *Adv. Alc. Subst. Abuse*, 1984, vol. 3, p. 5—18.
- Carroll M. E., Meish R. A. Determinants of increased drug self-administration dut to food deprivation. — *Psychopharmacology*, 1981, vol. 74, p. 197—200.
- Cervo L., Rochat C., Romandini S., Samanin R. Evidence of a preferential role of brain serotonin in the mechanisms leading to naloxone-precipitated compulsive jumping in morphine-dependent rats. — *Psychopharmacology*, 1981, vol. 74, p. 271—274.
- Chavkin C., Goldstein A. Opioid receptor reserve in normal and morphine-tolerant guinea pig ileum myenteric plexus. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1984, vol. 81, p. 7253—7257.
- Clouet D. H., Iwatsubo K. Mechanisms of tolerance to and dependence on narcotic analgesic drugs. — *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, vol. 15, p. 49—71.
- Collier H. O. J. Supersensitivity and dependence. — *Nature*, 1968, vol. 220, p. 228—331.
- Collier H. O. J. Pharmacological mechanisms of drug dependence. — In: *Pharmacology future of man*. Proc. 5-th Int. Congr. Pharmacol. Basel: Karger, 1973, p. 65—76.
- Collier H. O. J. Physiological basis of opiate dependence. — *Drug. Alc. Dependence*, 1983, vol. 11, p. 15—21.
- Collins R. J., Weeks J. R., Cooper M. M. et al. Prediction of abuse liability of drugs using IV self-administration by rats. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 82, p. 6—13.
- Colpaert F. C., De Witte Ph., Maroli A. N. et al. Self-administration of the analgesic suprofen in arthritic rats: evidence of Mycobac-

- terium butyricum-induced arthritis as an experimental model of chronic pain. — *Life Sci.*, 1980, vol. 27, p. 921—928.
- Crow T. J. Enhancement by cocaine of intracranial self-stimulation in the rat. — *Life Sci.*, 1970, vol. 9, p. 375—381.
- Cytawa J., Trojnar W. The state of pleasure and its role in instrumental conditioning. — *Activitas Nerv. Super.*, 1976, vol. 18, p. 92—96.
- Davis V. E., Walsh M. J. Alcohol, amines and alkaloids: a possible biochemical basis for alcohol addiction. — *Science*, 1970, vol. 167, p. 1005—1007.
- Davis M. E., Akera T., Brody T. M. Saturable binding of morphine to rat brain-stem slices and the effect of chronic morphine treatment. — *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 1975, vol. 12, p. 409—418.
- Delgado J., Roberts W., Miller N. Learning motivated by electrical stimulation of the brain. — *Amer. J. Physiol.*, 1954, vol. 179, p. 587—593.
- Deneau G., Yanagita T., Seevers M. H. Self-administration of psychoactive substances by the monkey. A measure of psychological dependence. — *Psychopharmacologia*, 1969, vol. 16, p. 30—48.
- Dingledine R., Iversen L., Breuker E. Naloxone as a GABA antagonist: evidence from iontophoretic, receptor binding and convulsant studies. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1978, vol. 47, p. 19.
- Dum J., Gramsh Ch., Herz A. Activation of β -endorphin pools by reward induced by highly palatable food. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, vol. 18, p. 443—447.
- Eddy N. B., Halbach H., Isbell H., Seevers M. H. Drug dependence: its significance and characteristics. — *Bull. WHO*, 1965, vol. 32, p. 721—733.
- Einstein R., Lavidis N. A. The dependence of excitatory junction potential amplitude on the external calcium concentration in narcotic tolerant mouse vas deferens. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1984, vol. 84, p. 853—856.
- Einstein R., Lavidis N. A. The dependence of excitatory junction potential amplitude on the external calcium concentration in mouse vas deferens during narcotic withdrawal. — *Brit. J. Pharmacol.*, 1984, vol. 83, p. 863—870.
- Ellison G., Eison M. S., Huberman H. S., Daniel F. Long-term changes in dopaminergic innervation of caudate nucleus after continuous amphetamine administration. — *Science*, 1978, vol. 201, p. 276—278.
- Esposito R. U., Kornetsky C. Opioids and rewarding brain stimulation. — *Neurosci. Biobehav. Res.*, 1978, vol. 2, p. 115—122.
- Essig C. F. Clinical and experimental aspects of barbiturate withdrawal convulsions. — *Epilepsia*, 1967, vol. 8, p. 21—30.
- Fishan M. W., Schuster C. R. Cocaine self-administration in humans. — *Fed. Proc.*, 1982, vol. 41, p. 241—246.
- Freed N. J., Bing L. A., Wyatt R. J. Effects of neuroleptics on phenylcyclidine (PCP)-induced locomotor stimulation in mice. — *Neuropharmacology*, 1984, vol. 23, p. 175—181.
- Fudala P. J., Teoh K. W., Iwamoto E. T. Pharmacological characterization of nicotine-induced conditioned place preference. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, vol. 22, p. 237—241.
- Furst Z., Foldes F. F., Knoll J. The influence of naloxone on barbiturate anaesthesia and toxicity in the rat. — *Life Sci.*, 1977, vol. 20, p. 921—926.

- Gascon A. L., Bensemana D. At attempt to correlate analgesia to changes in brain neuromediators in rats. — Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol., 1975, vol. 12, p. 449—460.
- Gilbert P. E., Martin W. R. Antagonism of the effects of pentobarbital in the chronic spinal dog by naltrexone. — Life Sci., 1977, vol. 20, p. 1401—1406.
- Glick S. D., Rapaport G. Tolerance to the facilitatory effect of morphine on self-stimulation of the median forebrain bundle in rats. — Res. Commun. Path. Pharmacol., 1974, vol. 9, p. 647—652.
- Glick S. D., Cox R. D., Crane A. M. Changes in morphine self-administration and morphine dependence after lesions of the caudate nucleus in rats. — Psychopharmacology, 1975, vol. 41, p. 219—224.
- Glimcher P. W., Giovino A. A., Margolin D. H., Hoebel B. G. Endogenous opiate reward induced by an enkephalinase inhibitor, thiorphan, injected into the ventral midbrain. — Behav. Neurosci., 1984, vol. 98, p. 262—268.
- Glimcher P. W., Margolin D. H., Giovino A. A., Hoebel B. G. Neurensin: a new "reward peptide". — Brain Res., 1984, vol. 291, p. 119—124.
- Gold M. S., Pottash A. L. C. Endorphins, locus coeruleus, clonidine, and lofexidine: a mechanism for opiate withdrawal and new non-opiate treatments. — Adv. Alc. Subst. Abuse, 1981, vol. 1, p. 33—52.
- Goldstein A. Endorphins: physiology and clinical implications. — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1978, vol. 311, p. 49—58.
- Goldstein D. B., Goldstein A. Possible role of enzyme inhibition and repression in drug tolerance and addiction. — Biochem. Pharmacol., 1961, vol. 8, p. 48.
- Goldstein D. B., Chin J. H. Interaction of ethanol with biological membranes. — Fed. Proc., 1981, vol. 40, p. 2073—2076.
- Goodall E. B., Carey R. J. Effects of d- versus l-amphetamine, food deprivation and current intensity on self-stimulation of the lateral hypothalamus, substantia nigra, and medial frontal cortex of the rat. — J. Comp. Physiol. Psychol., 1975, vol. 89, p. 1029—1045.
- Gratton A., Wise R. A. Brain stimulation reward in the lateral hypothalamic medial forebrain bundle: mapping of boundaries and homogeneity. — Brain Res., 1983, vol. 274, p. 25—30.
- Griffiths R. R., McLeod D. R., Bigelow G. E. et al. Relative abuse liability of diazepam and oxazepam: behavioral and subjective dose effects. — Psychopharmacology, 1984, vol. 84, p. 147—154.
- Granström R., Holberg G., Hansen T. Degree of sedation obtained with various doses of diazepam and nitrazepam. — Acta Pharmacol. Toxicol., 1978, vol. 43, p. 13—18.
- Gyls J. A., Chamberlain J. H., Wright R. N., Doran K. M. Interaction between diazepam and naloxone in conflict, novel food intake and antimetrazol tests. — Fed. Proc., 1979, vol. 38, p. 33—42.
- Heikkilä R. E., Orlansky H., Cohen G. Studies on the distinction between uptake inhibition and release of (H^3) dopamine in rat brain tissue slices. — Biochem. Pharmacol., 1975, vol. 24, p. 847—852.
- Henningfeld J. E., Goldberg S. R. Control of behavior by intravenous nicotine injections in human subjects. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1983, vol. 19, p. 1021—1026.

Hers A. Pharmacological
Pharmacol. Biochem.
238.
Holler J. M., Angel L. M.
cohol selectively in
1981, vol. 214, p. 48—
Hoebel B. G., Mena
amphetamine directly
1983, vol. 81, p. 158—
Hoffmeister F. Emotion
behavior of animals.
sinki, 1975. — Oxford
Hoffmeister F. Progressi
maintained by opia
vol. 62, p. 181—186.
Holt V., Haarmann I. D.
with morphine of p
as compared to inte
tides, 1985, vol. 5, p.
Holt V., Haarmann I., H
phine reduces the a
for the β -endorphin
ry. — J. Neurochem.
Holman R. B., Snape E.
of endogenous cate
in. — J. Neurochem.
Holtzman S. G. Comp
cyclazocine and an
the rat. — Psychop
Hodos W. Progressive
ence, 1961, vol. 134
Huidobro F., Maggiolo
to morphine in m
p. 201—209.
Hunter G. A., Beaman
ethanol and intake
Jacquet Y. F. Opiate
injections in the
1978, vol. 201, p.
Jasinsky D. R., John
sessment in hum
vol. 5, p. 196—20
Johnson S. M., Dug
ce to morphine.
Johnson S. M., Ratn
on the levels an
Commun. Chem
Katz R. J., Gormez
sessing the rein
chem. Behav., 1
Kerr F. W., Triplett
of morphine on
pothalamus an
methadone effe
Res., 1974, vol.
Khazan N., Young

- Herz A. Pharmacological modulation of opiate-like peptide systems. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1980, vol. 13, Suppl. I, p. 265—268.
- Hiller J. M., Angel L. M., Simon E. J. Multiple opiate receptors: alcohol selectively inhibits binding to delta receptors. — Science, 1981, vol. 214, p. 468—469.
- Hoebel B. G., Monako A. P., Hernandez L. et al. Self-injection of amphetamine directly into the brain. — Psychopharmacology, 1983, vol. 81, p. 158—163.
- Hoffmeister F. Emotional and motivational aspects of drug taking behavior of animals. — In: Proc VI Int. Congr. Pharmacol. Helsinki, 1975. — Oxford: Pergamon Press, 1976, vol. 3, p. 185—186.
- Hoffmeister F. Progressive-ratio performance in the rhesus monkey maintained by opiate infusions. — Psychopharmacology, 1979, vol. 62, p. 181—186.
- Höllt V., Haarmann I. Differential alterations by chronic treatment with morphine of pro-opiomelanocortin mRNA levels in anterior as compared to intermediate pituitary lobes of rats. — Neuropeptides, 1985, vol. 5, p. 481—484.
- Höllt V., Haarmann I., Herz A. Long-term treatment of rats with morphine reduces the activity of messenger ribonucleic acid coding for the β -endorphin/ACTH precursor in the intermediate pituitary. — J. Neurochem., 1981, vol. 37, p. 619—626.
- Holman R. B., Snape B. M. Effects of ethanol in vitro in the release of endogenous catecholamine from specific regions of rat brain. — J. Neurochem., 1985, vol. 44, p. 357—363.
- Holtzman S. G. Comparison of the effects of morphine, pentazocine, cyclazocine and amphetamine on intracranial self-stimulation in the rat. — Psychopharmacology, 1976, vol. 46, p. 223—227.
- Hodos W. Progressive ratio as a measure of reward strength. — Science, 1961, vol. 134, p. 943—944.
- Huidobro F., Maggiolo C. Some features of the abstinence syndrome to morphine in mice. — Acta Physiol. Latinoamer., 1961, vol. 11, p. 201—209.
- Hunter G. A., Beaman G. M., Dum L. L., Reid L. D. Selective opioids, ethanol and intake of ethanol. — Alcohol, 1984, vol. 1, p. 43—46.
- Jacquet Y. F. Opiate effects after adrenocorticotropin or endorphin injections in the periaqueductal gray matter of rats. — Science, 1978, vol. 201, p. 1032—1034.
- Jasinsky D. R., Johnson R. E., Henningfeld J. E. Abuse liability assessment in human subjects. — Trends Pharmacol. Sci., 1984, vol. 5, p. 196—200.
- Johnson S. M., Duggan A. W. Dependence in the absence of tolerance to morphine. — Europ. J. Pharmacol., 1984, vol. 97, p. 305—308.
- Johnson S. M., Ratner M., Gold G. J., Clouet D. H. Morphine effects on the levels and turnover of catecholamines in rat brain. — Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol., 1974, vol. 9, p. 41—53.
- Katz R. J., Gormezano G. A rapid and inexpensive technique for assessing the reinforcing effects of opiate drugs. — Pharmacol. Biochem. Behav., 1979, vol. 11, p. 231—233.
- Kerr F. W., Triplett J. N., Beller G. W. Reciprocal (push-pull) effects of morphine on single units in the ventromedian and lateral hypothalamus and influences on other nuclei: with a comment on methadone effects during withdrawal from morphine. — Brain Res., 1974, vol. 74, p. 81—103.
- Khazan N., Young G. A., Calligaro D. Buprenorphine did not demon-

- strate reinforcing properties in morphine post-addict rats. — *Res. Commun. Subst. Abuse*, 1984, vol. 5, p. 1—9.
- Kilbey M. M., Ellinwood E. H.* Chronic administration of stimulant drugs: response modification. — In: *Cocaine and other stimulants*. New York—London, 1977, p. 409—429.
- Kitano T., Takemori A. E.* Enhanced affinity of opiate receptors for naloxone in striatal slices of morphine-dependent mice. — *Res. Commun. Chem. Path. Pharmacol.*, 1977, vol. 18, p. 341—345.
- Klee W. A., Streaty R. A.* Narcotic receptor sites in morphine-dependent rats. — *Nature*, 1974, vol. 248, p. 61—63.
- Kokkinidis L., Zacharko R. M.* Enhanced lateral hypothalamic self-stimulation responding after chronic exposure to amphetamine. — *Behav. Neural Biol.*, 1980, vol. 29, p. 493—497.
- Kokkinidis L., Zacharko R. M., Predy P. A.* Post-amphetamine depression of self-stimulation responding from the substantia nigra: reversal by tricyclic antidepressants. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, vol. 13, p. 379—383.
- Kornetsky C., Wheeling H. S.* An animal model for opiate induced euphoria and analgesia. — *Therap. Umschau*, 1982, vol. 39, p. 617—623.
- Kosercky D. S., Harris R. A., Harris L. S.* Naloxone-precipitated jumping activity in mice following the acute administration of morphine. — *Europ. J. Pharmacol.*, 1974, vol. 26, p. 122—124.
- Kovacs G. L., Relegdy G., Hodi K.* Drugs affecting brain dopamine interfere with the effect of Z-prolyl-D-Leucine on morphine withdrawal. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1984, vol. 21, p. 345—348.
- Kruszewska A., Langwinsky R.* The role of central serotonergic neurotransmission in the morphine abstinence syndrome in rats. — *Drug Alc. Dependence*, 1983, vol. 12, p. 273—278.
- Kuhn G. M., Schanberg S. N.* Distribution and metabolism of amphetamine in tolerant animals. — In: *Cocaine and other stimulants*. New York—London, 1977, p. 161—177.
- Kumar R.* Morphine dependence in rats: Secondary reinforcement from environmental stimuli. — *Psychopharmacologia*, 1972, vol. 25, p. 332—338.
- Kuriyama K.* Central β -adrenergic receptor-adenylate cyclase system and formation of morphine withdrawal syndrome. — *Trends Pharmacol. Sci.*, 1982, vol. 3, p. 473—476.
- Kuschinsky K.* Opiate dependence. — *Prog. Pharmacol.*, 1977, vol. 1, p. 1—34.
- Lal H.* Narcotic dependence, narcotic action and dopamine receptors. — *Life Sci.*, 1975, vol. 17, p. 483—496.
- Leith N. J., Barrett R. J.* Amphetamine and reward system: evidence for tolerance and post drug depression. — *Psychopharmacology*, 1976, vol. 46, p. 19—25.
- Le Magnen J., Marfaing-Jallat P., Miceli D.* A bioassay of ethanol-dependence in rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, vol. 12, p. 707—709.
- Liljequist S., Engel J.* Effects of GABA-ergic agonists and antagonists on various ethanol-induced behavioral changes. — *Psychopharmacology*, 1982, vol. 78, p. 71—75.
- Lippa A., Critchett D., Sano M. C., Klepner C. A. et al.* Benzodiazepine receptors: cellular and behavioral characteristics. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, vol. 10, p. 841—843.
- Lorens S. A., Mitchell C. L.* Influence of morphine on lateral hypothalamic reinforcing properties in morphine post-addict rats. — *Res. Commun. Subst. Abuse*, 1984, vol. 5, p. 1—9.

- lamic self-stimulation in the rat. — *Psychopharmacology*, 1973, vol. 32, p. 271—277.
- Lorens S. A., Sainati S. M.** Naloxone blocks the excitatory effect of ethanol and chlordiazepoxide on lateral hypothalamic self-stimulation behavior. — *Life Sci.*, 1978, vol. 23, p. 1359—1364.
- Lu G., Johannessen J. N., Mayer D. J.** Morphine tolerance induces an endogenous opiate antagonist in cerebrospinal fluid. — *Neurosci. Lett.*, 1985, Suppl. 20, p. S24.
- Magnusson D. J., Reid L. D.** Addictive agents and intracranial stimulation (ICS): pressing for ICS under the influence of ethanol before and after physical dependence. — *Bull. Psychonom. Soc.*, 1977, vol. 10, p. 364—366.
- Maickel R. P., Cox R. H., Miller F. P. et al.** Correlation of brain levels of drugs with behavioral effects. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1969, vol. 165, p. 316—324.
- Marcus R., Kornetsky C.** Negative and positive intracranial reinforcement thresholds: effects of morphine. — *Psychopharmacology*, 1974, vol. 38, p. 1—13.
- Marks J.** The benzodiazepines: use, overuse, misuse, abuse. — *Lancaster: MTP Press*, 1978. — 209 p.
- Marks-Kaufman R., Lewis M. J.** Early housing experience modifies morphine self-administration and physical dependence in adult rats. — *Addict. Behav.*, 1984, vol. 9, p. 235—243.
- Martin W. R.** Opioid antagonists. — *Pharmacol. Rev.*, 1967, vol. 19, p. 463—521.
- Martin W. R.** Pharmacology of opioids. — *Pharmacol. Rev.*, 1984, vol. 35, p. 283—323.
- Mello N. K., Mendelson J. H., Kuehnle J. C., Sellers M. S.** Operant analysis of human heroin self-administration and the effects of naltrexone. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1981, vol. 216, p. 45—54.
- Mendelson J. H., Mello N. K.** Reinforcing properties of oral Δ^9 -tetrahydrocannabinol, smoked marijuana, and nabilone: influence of previous marijuana use. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 83, p. 351—356.
- Miller M. A., Bush M. A. F., Reid L. D.** Addictive agents and intracranial stimulation: daily amphetamine and hypothalamic self-stimulation. — *Bull. Psychonom. Sci.*, 1976, vol. 8, p. 333—335.
- Mogenson G. J.** Effect of sodium pentobarbital on brain self-stimulation. — *J. Comp. Physiol. psychol.*, 1964, vol. 58, p. 461—462.
- Moort K. E.** Amphetamines: biochemical and behavioral actions in animals. — In: *Handbook of psychopharmacology*/Ed. L. L. Iversen et al. New York: Plenum Press, 1978, Sect. 3, vol. 11, p. 41—98.
- Mucha R. F., Iversen S. D.** Reinforcing properties of morphine and naloxone revealed by conditioned place preferences: a procedural examination. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 82, p. 241—247.
- Mucha R. F., Kalant H., Linceman M. A.** Quantitative relationships among measures of morphine tolerance and physical dependence in the rat. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, vol. 10, p. 397—405.
- Mucha R. F., Van der Kooy D., O'Shaughnessy M., Bucenieks P.** Drug reinforcement studies by the use of place conditioning in rat. — *Brain Res.*, 1982, vol. 243, p. 91—105.
- Mule S. J.** The pharmacodynamic of cocaine abuse. — *Psychiat. Ann.*, 1984, vol. 14, p. 724—727.

- Myers R. D., Veale W. L. Alcohol preference in the rat: reduction following depletion of brain serotonin. — *Science*, 1968, vol. 160, p. 1469—1471.
- Numan R. Multiple exposure to ethanol facilitate intravenous self-administration of ethanol by rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1981, vol. 15, p. 101—108.
- Oishi R., Takemori A. E. Stereospecific accumulation of dihydromorphine and naltrexone by corpus striatal slices of morphine-dependent mice. — *Neuropharmacology*, 1982, vol. 21, p. 57—61.
- Okamoto M. Barbiturates and alcohol: comparative overviews on neurophysiology and neurochemistry. — In: *Psychopharmacology: a generation of progress*. New York: Raven Press, 1978, p. 1575—1590.
- Olds J. Reward and drive neurons: 1975. — In: *Brain-stimulation reward*/Eds. A. Wauquier, E. T. Rolls. Amsterdam: Elsevier, 1976, p. 1—27.
- (Olds J.) Олдз Дж. Нейроны «награды» и самостимуляция мозга. — В кн.: *Функциональное значение электрических процессов головного мозга*/Под ред. В. С. Русинова. М.: Наука, 1977, с. 329—347.
- Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of the septal area and other regions of rat brain. — *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1954, vol. 47, p. 419—427.
- Olds J., Travis R. P. Effects of chlorpromazine, meprobamate, pentobarbital and morphine on self-stimulation. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1960, vol. 128, p. 397—404.
- Olds M. E. Facilitatory action of diazepam and chlordiazepoxide on hypothalamic reward behavior. — *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 1966, vol. 62, p. 136—140.
- Olds M. E. Effectiveness of morphine and ineffectiveness of diazepam and phenobarbital on the motivational properties of hypothalamic self-stimulation behaviour. — *Neuropharmacology*, 1976, vol. 15, p. 117—131.
- Olds M. E. Hypothalamic substrate for the positive reinforcing properties of morphine in the rat. — *Brain Res.*, 1979, vol. 168, p. 351—360.
- Olds M. E. Reinforcing effect of morphine in the nucleus accumbens. — *Brain Res.*, 1982, vol. 237, p. 429—440.
- Olds M. E., Gardner M. Effects of diazepam and phenobarbital on self-stimulation in posterior hypothalamic and preoptic regions and on the thermoregulatory responses to rewarding brain stimulation. — *Neuropharmacology*, 1976, vol. 15, p. 103—105.
- Overstreet D., Yamamura H. I. Receptor alterations and drug tolerance. — *Life Sci.*, 1979, vol. 25, p. 1865—1878.
- Panksepp J., Gandelman R., Trowill J. Modulation of hypothalamic self-stimulation and escape behavior by chlordiazepoxide. — *Physiol. Behav.*, 1970, vol. 5, p. 965—969.
- Parenti M., Gazzotti G., Tirone F., Groppetti A. Opiate tolerance and dependence is associated with a decreased activity of GTP-ase in rat striatal membranes. — *Life Sci.*, 1983, vol. 33, p. 345—348.
- Patrick R. L., Snyder T. E., Barchas J. D. Regulation of dopamine synthesis in rat brain striatal synaptosomes. — *Mol. Pharmacol.*, 1975, vol. 11, p. 623—631.
- Perry D. C., Rosenbaum J. S., Sadee W. In vivo binding of ³H-etorphine in morphine-dependent rats. — *Life Sci.*, 1982, vol. 31, p. 1405—1408.

- Pert A., Hulsebus R.** Effect of morphine on intracranial self-stimulation behavior following brain amine depletion. — *Life Sci.*, 1975, vol. 17, p. 19—20.
- Pettit H. O., Ettenberg A., Bloom F. E., Koob G. F.** Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 84, p. 167—173.
- Phillips A. G., Le Piane F. G.** Reinforcing effects of morphine micro-injections into the ventral tegmental area. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1980, vol. 12, p. 965—968.
- Pickens R., Meisch R. A., Thompson T.** Drug self-administration: an analysis of the reinforcing effects of drugs. — In: *Handbook of psychopharmacology*, vol. 12/Eds. L. L. Iversen et al. New York: Plenum Publ. Corp., 1978, p. 1—37.
- Pilotto R., Graham H., Martin A. et al.** The suppression of schedule-induced self-injection of ethanol in rats by naloxone and buprenorphine. — *Neurosci. Lett.*, 1983, Suppl. 11, p. 75.
- Pollerberg G. E., Costa T., Shearman G. T. et al.** Opioid antinociception and positive reinforcement are mediated by different types of opioid receptors. — *Life Sci.*, 1983, vol. 33, p. 1549—1559.
- Porreca F., Burks T. F.** Affinity of normorphine for its pharmacological receptor in the naive and morphine-tolerant guinea-pig isolated ileum. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1983, vol. 225, p. 688—693.
- Preshaw R. L., Zenick H., Stutz R. M.** Effects of parenteral morphine and oral methadone on self-stimulation in the rat. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, vol. 16, p. 81—85.
- Przewlocki R., Duka T., Herz A.** Changes in rat endorphine levels after chronic morphine treatment. — *Naun-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1979, vol. 307, Suppl., p. R67.
- Reicher M. A., Holman E. W.** Location preference and flavor aversion reinforced by amphetamine in rats. — *Animal Lea. Behav.*, 1977, vol. 5, p. 343—346.
- Ritzmann R. F., Colbern D. L., Zimmermann E. G., Krivoy W.** Neurohypophyseal hormones in tolerance and physical dependence. — *Pharmacol. Ther.*, 1984, vol. 23, p. 281—312.
- Roberts D. C. S., Koob G. F.** Disruption of cocaine self-administration following 6-hydroxydopamine lesions of the ventral tegmental area in rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, vol. 17, p. 901—904.
- Roberts D. C. S., Vickers G.** Atypical neuroleptics increase self-administration of cocaine: an evaluation of a behavioural screen for antipsychotic activity. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 82, p. 135—139.
- Rolls E. T.** The brain and reward. — Oxford: Pergamon Press, 1975.
- Rolls E. T.** The neurophysiological basis of brain-stimulations reward. — In: *Brain-stimulation reward*/Eds. A. Wauquier, E. T. Rolls. Amsterdam: Elsevier, 1976, p. 65—87.
- Romandini S., Samanin R.** Methysergide and metergoline reduce morphine analgesia with no effect on the development of tolerance in rats. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 82, p. 140—142.
- Rosenberg H. C., Chiu T. H.** Decreased ³H-diazepam bindings as a specific response to chronic benzodiazepine treatment. — *Life Sci.*, 1979, vol. 24, p. 803—808.
- Rossi N. A., Reid L. D.** Affective states associated with morphine injections. — *Physiol. Psychol.*, 1976, vol. 4, p. 269—274.

- Sadee W., Rosenbaum J. S., Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1982, vol. 223, p. 157—162.
- Schallek W., Schlosser W. Neuropharmacology of sedatives and anxiolytics. — In: *Modern problems of pharmacopsychiatry*. — Basel: Karger, 1979, vol. 14, p. 157—173.
- Schenk S., Nawiesniak E. Chronic naltrexone treatment increases the heroin-produced facilitation of self-stimulation. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, vol. 22, p. 175—177.
- Schenk S., Hunt T., Celle L., Amit Z. Isolation versus grouped housing in rats: differential effects of low doses of heroin in the place preference paradigm. — *Life Sci.*, 1983, vol. 32, p. 1129—1134.
- Schenk S., Ellison F., Hunt T., Amit T. An examination of heroin conditioning in preferred and nonpreferred environments and in differentially housed mature and immature rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1985, vol. 22, p. 215—220.
- Schuster C. R., Johanson C. E. An analysis of drug seeking behavior in animals. — *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1981, vol. 5, p. 315—323.
- Schwartz J.-C. Opiate receptors on catecholamine neurones in the brain. — *Trends Neurochem. Sci.*, 1979, vol. 6, p. 137—139.
- Seiden L. S., Fishman M. W., Schuster C. R. Long-term metamphetamine-induced changes in brain catecholamines in tolerant rhesus monkeys. — *Drug Alcohol Dependence*, 1976, vol. 1, p. 215—219.
- Sharma S. K., Klee W. A., Nirenberg M. Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. — *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 1975, vol. 72, p. 3092—3096.
- Shuster L. Repression and de-repression of enzyme synthesis as a possible explanation of some aspects of drug action. — *Nature*, 1961, vol. 189, p. 314—315.
- Sinden J. D., Le Magnen J. Parameters of low-dose ethanol intravenous self-administration in the rat. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, vol. 16, p. 181—183.
- Sivam S. P., Nabeshima T., Ho I. K. Alterations of synaptic high and low affinity opiate binding sites after acute and chronic morphine administration in mice. — *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1982, vol. 6, p. 119—127.
- Slifer B. L., Balster R. Reinforcing properties of stereoisomers of the putative sigma agonists N-alluonormetazocine and cyclozocine in rhesus monkeys. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1983, vol. 225, p. 522—528.
- Spyraki C., Fibiger H. C., Phillips A. G. Cocaine-induced place preference conditioning: lacks of effects of neuroleptics and 6-hydroxydopamine lesions. — *Brain Res.*, 1982, vol. 253, p. 195—203.
- Spyraki C., Fibiger H. C., Phillips A. G. Dopaminergic substrates of amphetamine-induced place preference conditioning. — *Brain Res.*, 1982, vol. 253, p. 185—193.
- Spyraki C., Fibiger H. C., Phillips A. G. Attenuation of heroin reward in rats by disruption the mesolimbic dopamine system. — *Psychopharmacology*, 1983, vol. 79, p. 279—283.
- Stapleton J. M., Lind M. D., Merriman V. J., Reid L. D. Naloxone inhibits diazepam-induced feeding in rats. — *Life Sci.*, 1979, vol. 24, p. 2421—2426.
- Stapleton J. M., Lind M. D., Merriman V. J. et al. Affective consequences and subsequent effects on morphine selfadministration of

d. ...
 P. 11—152
 Stein L. Amphetamine and
 behavior and drug
 P. 91—113.
 Stein L. ...
 notesa. — B. ...
 Hep. c. ...
 Steinfels G. F., Young ...
 phine, butorphanol and
 rats. — *Pharmacol.* ...
 Stewart S. Conditional ...
 to opiate and stimu
 Neuro-Psychopharmacol.
 597.
 St-Laurent J., Gies J. Alcoh
 cement. — In: *Alcoholis
 aches*. New York: Sprin
 Stutz R. M., Buchtar R. E.
 ceing brain shock. — S
 Swerdlow N. R., Koob G. F.
 ditioned locomotion, b
 cology, 1984, vol. 84, p.
 Tabakoff B., Hoffman P.
 receptors. — *Life Sci.*, 1
 Tabakoff B., Luthin G. R.
 ethanol on striatal an
 macol. Bull., 1984, vol.
 Tallarida R. J., Cowan A.
 on: a statistical analy
 1979, vol. 25, p. 627—6
 Tamborska E., Kotlinska
 in mice. — *Pol. J. Pha*
 Terenius L. Opiate tolera
 endorphins. — In: *Res*
 Ed. J. Smart et al. *Ne*
 Thompson T. Predicting a
 In: *Predicting deper*
 drugs./Eds. T. Thomp
 Press, 1977, p. 1—8.
 Thompson T., Schuster C.
 forced and avoidanc
 pharmacologia, 1964,
 Tropold M. A., Sullivan
 of alcohol. — *Bull. P*
 Tsung-Ping Su. Further
 in the brain: eviden
 Ther., 1985, vol. 232,
 Van der Kooy D., Le P
 dence of opiate rein
 stems in rat brain.
 Van der Kooy D., Mucha
 forcing effects of br
 conditioned place pr
 117.

delta²-methionine enkephalin. — *Physiol. Psychol.*, 1979, vol. 7, p. 146—152.

Stein L. Amphetamine and neural reward mechanisms. — In: *Animal behaviour and drug action*/Ed. H. Steinberg et al. London, 1964, p. 91—113.

(**Stein L., Belluzzi J. D.**) Стайн Л., Беллуци Дж. Эндорфины мозга и ощущение хорошего самочувствия: психобиологическая гипотеза. — В кн.: *Эндорфины*/Под ред. Э. Коста, М. Трабуки: Пер. с англ. — М.: Мир, 1981, с. 294—307.

Steinfels G. F., Young G. A., Khazan N. Self-administration of nalbuphine, butorphanol and pentazocine by atropine post-addict rats. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1982, vol. 16, p. 167—171.

Stewart S. Conditioned and unconditioned drug effects in relapse to opiate and stimulant drug self-administration. — *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat.*, 1983, vol. 7, p. 591—597.

St-Laurent J., Olds J. Alcohol and brain centers of positive reinforcement. — In: *Alcoholism-behavioral research, therapeutic approaches*. New York: Springer, 1967, p. 80—101.

Stutz R. M., Buchtar R. E., Rossi R. Stimulus properties of reinforcing brain shock. — *Science*, 1969, vol. 163, p. 1081—1082.

Swerdlow N. R., Koob G. F. Restrained rats learn amphetamine-conditioned locomotion, but not place preference. — *Psychopharmacology*, 1984, vol. 84, p. 163—166.

Tabakoff B., Hoffman P. L. Alcohol interactions with brain opiate receptors. — *Life Sci.*, 1983, vol. 32, p. 197—204.

Tabakoff B., Luthin G. R., Saito T., Lee J. M. Differential effects of ethanol on striatal and cortical adenylate cyclase. — *Psychopharmacol. Bull.*, 1984, vol. 20, p. 481—484.

Tallarida R. J., Cowan A., Adler M. W. pA₂- and receptor differentiation: a statistical analysis of competitive antagonism. — *Life Sci.*, 1979, vol. 25, p. 637—654.

Tamborska E., Kotlinska J., Langwinski R. Ethanol-opioid interaction in mice. — *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 1984, vol. 36, p. 337—344.

Terentius L. Opiate tolerance and dependence. Roles of receptors and endorphins. — In: *Res. advances in alcohol and drug problems*/Ed. J. Smart et al. New York: Plenum Publ. Corp., 1984, p. 1—21.

Thompson T. Predicting abuse liability of sedatives and stimulants. — In: *Predicting dependence liability of stimulant and depressant drugs*/Eds. T. Thompson, K. R. Unna. Baltimore: University Park Press, 1977, p. 1—8.

Thompson T., Schuster C. R. Morphine self-administration, food reinforced and avoidance behaviors in rhesus monkeys. — *Psychopharmacologia*, 1964, vol. 5, p. 87—94.

Tropold M. A., Sullivan H. L. A withdrawal-related reinforcing effect of alcohol. — *Bull. Psychonom. Soc.*, 1979, vol. 13, p. 327—329.

Tsung-Ping Su. Further demonstration of kappa opioid binding sites in the brain: evidence for heterogeneity. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1985, vol. 232, p. 144—148.

Van der Kooy D., Le Piane F. G., Phillips A. G. Apparent independence of opiate reinforcement and electrical self-stimulation systems in rat brain. — *Life Sci.*, 1977, vol. 20, p. 981—986.

Van der Kooy D., Mucha R. F., O'Shaughnessy M., Bucenieks P. Reinforcing effects of brain microinjections of morphine revealed by conditioned place preference. — *Brain. Res.*, 1982, vol. 243, p. 107—117.

- Van der Kooy D., A'Shaughnessy M., Mucha R. F., Kalant H. Motivational properties of ethanol in naive rats as studied by place conditioning. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, vol. 19, p. 441—445.
- Van der Kooy D., Swerdlow N. R., Koob G. F. Paradoxical reinforcing properties of apomorphine: effect of nucleus accumbens and area postrema lesions. — *Brain Res.*, 1983, vol. 259, p. 111—118.
- Vrtunski P., Murray R., Wolin L. R. The effect of alcohol on intracranially reinforced response. — *Quart. J. Stud. Alc.*, 1973, vol. 34, p. 718—725.
- Wachtel H., Anden N.-E. Motor activity of rats following intracerebral injections of drugs influencing GABA mechanisms. — *Naun.-Schmiedeberg's Arch., Pharmacol.*, 1978, vol. 302, p. 133—139.
- Wajda I. J., Magnigault I., Hudiek P. Dopamine levels in the striatum and the effect of alcohol and reserpine. — *Biochem. Pharmacol.*, 1981, vol. 38, p. 436—447.
- Watanabe S., Morimoto Y., Ueki S. Influence of various psychotropic drugs on self-stimulation behavior in rats. — *Folia Pharmacol. Jap.*, 1975, vol. 71, p. 131—146.
- Wauquier A. The influence of psychotropic drugs on brain self-stimulation in rats: a review. — In: *Brain-stimulation reward*/Eds. A. Wauquier, E. T. Rolls. Amsterdam: Elsevier, 1976, p. 123—170.
- Wauquier A., Niemegeers C. J. E., Lal H. Differential antagonism by naloxone of inhibitor effect of haloperidol and morphine on brain self-stimulation. — *Psychopharmacology*, 1974, vol. 37, p. 303—310.
- Way E. L. Brain neurohormones in morphine tolerance and dependence. — In: *Pharmacology and future of man*. Proc. 5-th Int. Congr. Pharmacol. Basel: Karger, 1973, vol. I, p. 72—94.
- Way E. L. Some thoughts about opiopeptins with opiate-like activity. — *Drug Alc. Dependence*, 1983, vol. 11, p. 23—31.
- Way E. L., Loh H. H., Shen F. H. Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1969, vol. 167, p. 1—8.
- Weeks J. R. Experimental morphine addiction: method for automatic intravenous injections in unrestrained rats. — *Science*, 1962, vol. 138, p. 143—144.
- Wei E., Loh H. H., Wey E. L. Quantitative aspects of precipitated abstinence in morphine-dependent rats. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1973, vol. 184, p. 398—403.
- Wise R. A., Bozarth M. A. Brain substrates for reinforcement and drug self-administration. — *Prog. Neuro-Psychopharmacol.*, 1981, vol. 5, p. 467—474.
- Wilcox R. E., Mikula G. A., Levitt R. A. Periaqueductal gray naloxone microinjections in morphine-dependent rats: hyperalgesia without "classical" withdrawal. — *Neuropharmacology*, 1978, vol. 18, p. 639—641.
- Williams D. A., Thorn B. E. Opiate withdrawal behavior after focal brain stimulation. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1984, vol. 21, p. 699—703.
- Woody G. E., Mints J., O'Hare K. et al. Diazepam use by patients in a methadone program. How serious a problem. — In: *Probl. Drug Depend.* Washington, 1975, p. 1144—1156.

Woolverton W. L.
aspect of op
Pharmacol. Rev
Wüster M., Schult
reevaluating th
1985, vol. 6, p. 6
Yokel R. A., Picot
amphetamine a
exp. Ther., 1973
Young G. A., Kha
ethylketocyclaz
1983, vol. 19, p.
Zarevics P., Setler
lation reward
Res., 1981, vol.

- Woolverton W. L., Schuster C. R.* Behavioral and pharmacological aspect of opioid dependence: mixed agonist-antagonists. — *Pharmacol. Rev.*, 1983, vol. 35, p. 33—52.
- Wüster M., Schultz R., Herz A.* Opioid tolerance and dependence: reevaluating the unitary hypothesis. — *Trends Pharmacol. Sci.*, 1985, vol. 6, p. 64—67.
- Yokel R. A., Pickens R.* Self-administration of optical isomers of amphetamine and methylamphetamine by rats. — *J. Pharmacol. exp. Ther.*, 1973, vol. 187, p. 27—33.
- Young G. A., Khazan N.* Self-administration of ketocyclazocine and ethylketocyclazocine by the rat. — *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1983, vol. 19, p. 711—713.
- Zarevics P., Setler P. E.* Effects of GABAergic drugs on brain stimulation reward as assessed by a "threshold" method. — *Brain Res.*, 1981, vol. 215, p. 201—209.

**PSYCHOPHARMACOLOGIC AND MEDICOLEGAL
ASPECTS OF TOXICOMANIA**

By A. V. Valdman, E. A. Babaian, E. E. Zvartau

Moscow, Meditsina, 1988, 288 pp., illustr.

Readership: pharmacologists, physiologists, psychologists, narcologists, psychiatrists, neuropathologists.

The monograph discusses basic concepts and terms used in narcology and formulates objectives of preclinical examination of toxicomaniac potential of pharmacologic remedies. It presents extensive literature and original data on primary- and secondary-support effects of substances, causing addiction, their impact on emotionally positive and emotionally negative reactions, actuated by electrical stimulation of the brain. Among other subjects covered are: mechanisms of getting accustomed to opiates and formation of addiction, physiologic concept of toxicomania pathogenesis, guidelines for preclinical examination of toxicomaniac potential.

Contents: Preface. Author's word. Introduction. Basic concepts and terms. Reinforcing effects of neurotropic drugs. Substances, causing addiction and emotionally positive reactions. System of negative reinforcement and substances with toxicomaniac potential. Opiate tolerance and addiction. Physiologic concept of toxicomania pathogenesis. Annex. References.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие

Введение

Глава 1. Основные понятия
Наркотическое средство
медицинские, социальные
Синдром зависимости.
Психотропные вещества
social drugs

Задача доклинического
кого потенциала фарм

Глава 2. Подкрепляющие

Первично-подкрепляющие
дов

Внутривенное самовведе
Самовведение депресса
Реакция внутривенног
вая и аналитическая м
Вторично-подкрепляю
щих пристрастие

Условная реакция пре
ческой безопасности бо
Первично- и вторично
дов при внутримозгов

Глава 3. Вещества, вызыва
нально-позитивные

Влияние опиатов и оп
ного подкрепления
Влияние морфина
самостимуляции пр
Реакция самостиму
вии и синдрома за
Реакция самостиму
во-эмоциональных
растие к опиатам
Налоксон и «гедон
Моноамины и опи
грады»

Действие психостиму
го саморазру
Психостимуляторы

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	3
Введение	5
Глава 1. Основные понятия и термины	8
Наркотическое средство, наркомания, токсикомания: медицинские, социальные и юридические критерии	8
Синдром зависимости. Привыкание и пристрастие.	12
Психотропные вещества, психоактивные вещества, social drugs	17
Задача доклинического исследования токсикоманического потенциала фармакологических средств	23
Глава 2. Подкрепляющие эффекты нейротропных средств	26
Первично-подкрепляющие эффекты опиатов и опиоидов	28
Внутривенное самовведение психостимуляторов	36
Самовведение депрессантов ЦНС	49
Реакция внутривенного самовведения как скрининговая и аналитическая модель в фармакологии	53
Вторично-подкрепляющие эффекты веществ, вызывающих пристрастие	68
Условная реакция предпочтения в оценке наркологической безопасности болеутоляющих средств	75
Первично- и вторично-подкрепляющие эффекты опиоидов при внутримозговом введении	90
Глава 3. Вещества, вызывающие пристрастие и эмоционально-позитивные реакции	96
Влияние опиатов и опиоидов на систему положительного подкрепления	96
Влияние морфина и диацетилморфина на реакцию самостимуляции при однократном введении	99
Реакция самостимуляции при хроническом введении и синдроме зависимости от морфина	102
Реакция самостимуляции как маркер мотивационно-эмоциональных эффектов, определяющих пристрастие к опиатам	111
Налоксон и «гедонический» эффект опиатов	116
Моноамины и опиатная активация системы «награды»	120
Действие психостимуляторов на модели электрического самораздражения мозга	130
Психодепрессанты и система «награды»	141
	285

Реакция электрической самостимуляции мозга в процессе формирования зависимости от этанола, диазепама и этаминал-натрия	141
Фармакологическая модуляция эмоционально-позитивного эффекта психодепрессантов	165
Глава 4. Система отрицательного подкрепления и вещества с токсикоманическим потенциалом	176
Влияние аддиктивных средств на защитные реакции, вызванные электрической стимуляцией мозга	177
Аверсивные реакции при действии веществ, вызывающих пристрастие	182
Система «наказания» как детерминанта синдрома психической зависимости	196
Глава 5. Некоторые вопросы опиатной толерантности и зависимости	203
Исследование механизмов привыкания к морфину	204
Экспериментальный опиатный абстинентный синдром	218
Глава 6. Физиологическая концепция патогенеза токсикоманий	227
«Эйфоризирующее» действие наркотиков в эксперименте на животных	228
Психофизиологические аспекты действия веществ с аддиктивным потенциалом на систему «награды»	234
Абстинентные изменения эмоционально-позитивных реакций	237
Антиаверсивный, стресспротективный и стрессмобилизующий эффекты наркотиков	243
Приложение	250
Список литературы	268

Мо
 Арт
 Эду
 Эдв
 Пси
 и м
 ТОКС
 Зав.
 Реда
 Худо
 Худо
 Техн
 Корр
 ИБ М
 Сдано
 Т-0385
 Гарни
 Усл. н
 Заказ
 Ордена
 «Меди
 Моско
 Госуда
 полигр
 Нагати

Монография

*Артур Викторович Вальдман,
Эдуард Арменакович Бабаян,
Эдвин Эдуардович Звартау*

Психофармакологические и медико-правовые аспекты токсикоманий

Зав. редакцией *Ю. В. Махотин*
Редактор *С. В. Кузьмина*
Художник *А. С. Гейнце*
Художественный редактор *С. М. Лымина*
Технический редактор *Н. К. Петрова*
Корректор *М. Х. Яшина*

ИБ № 4239

Сдано в набор 23.04.87. Подписано к печати 31.08.87.
Т-03856. Формат бумаги 84×108¹/₃₂. Бумага тип. № 2.
Гарнитура обычн. Печать высокая. Усл. печ. л. 15,12.
Усл. кр.-отт. 15,12. Уч.-изд. л. 16,72. Тираж 32 000 экз.
Заказ № 1032. Цена 1 р. 30 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство
«Медицина». 101000, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при
Государственном комитете СССР по делам издательств,
полиграфии и книжной торговли. Москва, 113105,
Нагатинская, 1.

К сведению читателей!

**ИЗ ПЛАНА ВЫПУСКА ЛИТЕРАТУРЫ
ИЗДАТЕЛЬСТВА «МЕДИЦИНА» НА 1988 ГОД:**

**Классики русской медицины о действии алкоголя и
алкоголизма: Избранные труды/Сост. В. С. Воробь-
ев. — М.: Медицина, 1988 (II). — 23 л.: ил. —
(В пер.): 1 р. 90 к.**

Книга представляет собой собрание научных трудов выдающихся отечественных физиологов, невропатологов, психиатров и гигиенистов (И. М. Сеченов, И. П. Павлов, В. М. Бехтерев, Н. Е. Введенский, А. Я. Кожевников, С. С. Корсаков, Л. О. Даркшевич, Ф. Ф. Эрисман) по проблемам влияния алкоголя на организм человека и алкоголизма.

Для наркологов, невропатологов, психиатров, физиологов.

Книги издательства «Медицина» поступают в продажу в специализированные книжные магазины и магазины, где имеются отделы медицинской литературы.

Издательство «Медицина» распространением литературы не занимается.

елей!

ЕРАТУРЫ
НА 1988 ГОД:

ействии алкоголя и
Сост. В. С. Воробь-
— 23 л.: ил. —

собрание научных
х физиологов, нев-
истов (И. М. Сече-
Н. Е. Введенский,
Л. О. Даркшевич,
ияния алкоголя на
огов, психиатров,

поступают в продажу
зины и магазины, где
ры.

остранением литерату-

1500.

18

A. B. Бабан, Е. А. Бабан, Е. Е. Бабан, Е. Е. Бабан,